

ECOLE DOCTORALE SCIENCES, INGENIERIE, SANTE :

ED SIS 488

Discipline scientifique : Biologie, médecine et santé

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES DE LA VIE

Marianne SARAZIN

**ELABORATION D'UN SCORE DE VIEILLISSEMENT :
PROPOSITIONS THEORIQUES**

Thèse soutenue le 21 Mai 2013

Thèse dirigée par : Monsieur le Professeur Patrick MISMETTI et Monsieur le Professeur
Jean- Charles PINOLI

Membres du jury : Monsieur le Professeur Bruno FALISSARD, Université de Paris XI
Monsieur le Professeur Alain JUNOD, université de Genève
Monsieur le Docteur Xavier BAY, ENSMSE
Monsieur le Professeur Didier BERNACHE, ENSMSE
Monsieur le Professeur Laurent GERBAUD, Université de Clermont-
Ferrand

Invité : Monsieur le Professeur Keith HUMPHRIES, Université of British
Columbia, Vancouver

RESUME

Le vieillissement fait actuellement l'objet de toutes les attentions, constituant en effet un problème de santé publique majeur. Sa description reste cependant complexe en raison des intrications à la fois individuelles et collectives de sa conceptualisation et d'une dimension subjective forte. Les professionnels de santé sont de plus en plus obligés d'intégrer cette donnée dans leur réflexion et de proposer des protocoles de prise en charge adaptés.

Le vieillissement est une évolution inéluctable du corps dont la quantification est établie par l'âge dépendant du temps dit « chronologique ». Ce critère âge est cependant imparfait pour mesurer l'usure réelle du corps soumise à de nombreux facteurs modificateurs dépendant des individus. Aussi, partant de réflexions déjà engagées et consistant à substituer cet âge chronologique par un critère composite appelé « âge biologique », aboutissant à la création d'un indicateur ou score de vieillissement et sensé davantage refléter le vieillissement individuel, une nouvelle méthodologie est proposée adaptée à la pratique de médecine générale.

Une première phase de ce travail a consisté à sonder les médecins généralistes sur leur perception et leur utilisation des scores cliniques en pratique courante par l'intermédiaire d'une enquête qualitative et quantitative effectuée en France métropolitaine. Cette étude a montré que l'adéquation entre l'utilisation déclarée et la conception intellectualisée des scores restait dissociée. Les scores constituent un outil d'aide à la prise en charge utile pour cibler une approche systémique souvent complexe dans la mesure où ils sont simples à utiliser (peu d'items et items adaptés à la pratique) et à la validité scientifiquement comprise par le médecin. Par ailleurs, l'âge du patient a été cité comme un élément prépondérant influençant le choix adéquat du score par le médecin généraliste.

Cette base de travail a donc servi à proposer une modélisation de l'âge biologique dont la réflexion a porté tant sur le choix du modèle mathématique que des variables constitutives de ce modèle. Une sélection de variables marqueurs du vieillissement a été effectuée à partir d'une revue de la littérature et tenant compte de leur possible intégration dans le processus de soin en médecine générale. Cette sélection a été consolidée par une approche mathématique selon un processus de sélection ascendant à partir d'un modèle régressif. Une population dite « témoin » au

vieillesse considérée comme normale a été ensuite constituée servant de base comparative au calcul de l'âge biologique. Son choix a été influencé dans un premier temps par les données de la littérature puis secondairement selon un tri par classification utilisant la méthode des nuées dynamiques. Un modèle de régression linéaire simple a ensuite été construit mais avec des données normalisées selon la méthode des copules gaussiennes suivi d'une étude des queues de distribution marginales. Les résultats ainsi obtenus laissent entrevoir des perspectives intéressantes de réflexion pour approfondir le calcul d'un âge biologique et du score en découlant en médecine générale, sa validation par une étude de morbidité constituant l'étape ultime de ce travail.

ENGLISH TITLE: Development of a score of ageing: proposal for a mathematical theory

ABSTRACT:

Ageing is nowadays a major public health problem. Its description remains complex, both individual and collective conceptualization being interlaced with a strong subjective dimension. Health professionals are increasingly required to integrate ageing and prevention into their thought and to create adapted protocol and new tools. Ageing characterizes unavoidable changes in the body. It is usually measured by the age dependent on time and called "chronological age". However, the criterion « chronological age » reflects imperfectly the actual ageing of the body depending on many individual factors. Also, this criterion has for a long time been replaced by another composite criterion called « biological age » supposed to better reflect the ageing process. In order to build a score of ageing adapted to general practice, a new methodology is proposed suitable for general practitioners.

First of all, a first phase of this work consisted in a qualitative and quantitative survey conducted among general practitioners in France. This survey was done to obtain data on the use of predictive scores by general practitioners in their daily practice and their appropriateness, as well as to know the reasons of their non-utilization. Results showed that predictive scores are useful tools in daily practice to target a complex systemic approach insofar as they are simple to use (few items, items suitable for general practice) and their scientific validity is easily understood. In addition, patient's age has been cited as a major criterion influencing general practitioners use of a predictive score.

Results of this first phase have been used to propose a model of biological ageing, with reflexion on mathematical model as well as on component variables of this model. A selection of variables as markers of ageing was carried out from a review of the literature, taking into account their capacity of integration in general practitioners' daily practice. This selection was completed by a mathematical approach based on an ascending process on a regression model. A control sample, assumed to be "normal ageing" on the basis of current knowledge in general medicine, was then used. This sample was first carried out from a review of the literature and then from a K-means method that classified this sample into several groups. The statistical

dependence of measured variables was modeled by a Gaussian copula (taking into account only linear correlations of pairs). A standardized biological age was defined explicitly from these correlation coefficients. The tails of marginal distribution (method of excess) were estimated to enhance the discriminating power of the model. Results suggest interesting possibilities for a biological ageing calculation, and the predictive score they provide, suitable for general practitioners' daily practice. Its validation by a morbidity and mortality survey will constitute the final phase of this work.

Mots clés:

Âge biologique- Médecine générale- copules gaussiennes – méthode des excès-
méthode des nuées dynamiques

Key words:

Biological ageing- general practice- Gaussian copula- method of excess- K-means
method

Unités d'accueil:

Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie

Bâtiment Recherche

120 Avenue Albert Raimond

Hôpital Nord

42 055 Saint Etienne cedex 2 - France

Centre d'Ingénierie en Santé

Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne

158 Cours Fauriel

42 023 Saint Etienne - France

SOMMAIRE

A- INTRODUCTION SUR LE VIEILLISSEMENT	Page 1
B- CHAPITRE 1 : OPPORTUNITE DE LA CONSTRUCTION D'UN SCORE PRONOSTIC DU VIEILLISSEMENT ACCESSIBLE A LA MEDECINE GENERALE	Page 17
1. Introduction : Le médecin généraliste occidental et le vieillissement de la population	Page 18
2. Les scores cliniques : un outil possible pour aider à la prise en charge des patients en médecine générale dans le contexte du vieillissement et de ses co morbidités associées.....	Page 20
2.1. Généralités : les scores cliniques, le vieillissement et la consultation de médecine générale.....	Page 20
3.1. Intérêts et limites intrinsèques des scores cliniques à partir de l'exemple d'indicateurs de vieillissement mais aussi du score de Framingham et du score de Chads.....	Page 21
1.2.1. Les scores de vieillissement existant	Page 21
2.2.1.1. Leur champ d'application.....	Page 21
2.2.1.2. Marqueurs utilisés pour leur construction et leur mode de sélection.....	Page 22
2.2.1.3. Méthodes de calcul et conceptions mathématiques.....	Page 23
2.2.1.4. Discussion : avantages et inconvénients de ces scores.....	Page 25
2.2.2. Le score de Framingham.....	Page 29
2.2.3. Le score de Chads.....	Page 31
2.3 Le modèle régressif : peut-il répondre aux obligations d'un score clinique ?	Page 33
3. Intégration des scores cliniques à la pratique de médecine générale : perception des médecins généralistes à partir d'une étude quantitative et qualitative effectuée auprès de médecins généralistes français.....	Page 36
3.1. Introduction : intérêt de l'étude.....	Page 36
3.2. Méthode.....	Page 38
3.3.1. Etude quantitative.....	Page 38
3.3.2. Etude qualitative.....	Page 39
3.3.3. Analyse des résultats.....	Page 40
3.3 Résultats.....	Page 40
3.3.1. Etude quantitative.....	Page 40
3.3.2. Etude qualitative.....	Page 43
3.4. Discussion	Page 45
4. Objectifs du travail.....	Page 48
C- CHAPITRE 2 : CONSTRUCTION D'UN SCORE PRONOSTIC DU VIEILLISSEMENT ACCESSIBLE A LA MEDECINE GENERALE : CHOIX DES VARIABLES MARQUEURS.....	Page 50
1. Pré-requis : marqueurs adaptés à une pratique de médecine générale.....	Page 51
1.1. Marqueurs accessibles à la médecine générale.....	Page 51
1.2. Marqueurs économiques.....	Page 52
1.3. Marqueurs universels dans le temps et l'espace.....	Page 52
2. Données sources compatibles avec la construction de ce score.....	Page 53
2.1. Le CETAF et les CES.....	Page 53
2.2. L'examen de santé réalisé dans un CES.....	Page 54
2.3. La base de données RAIDE.....	Page 54
3. Première approche : sélection rationnelle des marqueurs basée sur l'expertise : approche opérationnelle basée sur une revue de la littérature.....	Page 55
3.1. L'indice de masse corporelle et le Rapport tour de hanche tour de taille.....	Page 56
3.2. La pression artérielle.....	Page 58
3.3. La glycémie.....	Page 59

3.4. Le cholestérol et les triglycérides.....	Page 59
3.5. L'hémoglobine.....	Page 61
3.6. L'état dentaire.....	Page 61
3.7. L'audition.....	Page 61
4. Deuxième approche : sélection des marqueurs selon un processus ascendant à partir d'un modèle de régression.....	Page 62
4.1. Méthode.....	Page 63
4.2. Population source.....	Page 64
4.3. Résultats.....	Page 66
4.4. Conclusion.....	Page 67
D- CHAPITRE 3 : CONSTRUCTION D'UN INDICATEUR DE VIEILLISSEMENT : CHOIX DE LA POPULATION TEMOIN.....	Page 69
1. Hypothèses de départ définissant le choix de la population témoin et la construction du score	Page 70
2. Première approche : sélection rationnelle de la population témoin basée sur la littérature ...	Page 71
3. Deuxième approche : sélection de la population témoin par classification selon la méthode des nuées dynamiques.....	Page 72
3.1. Méthode.....	Page 73
3.2. Résultats.....	Page 75
3.3. Conclusion.....	Page 77
E- CHAPITRE 4 : MODELISATION MATHEMATIQUE DE L'INDICATEUR DE VIEILLISSEMENT	Page 79
1. Concept initial.....	Page 80
2. Calcul de l'âge biologique à partir d'un échantillon de population témoin défini selon les critères du chapitre C.2.2 et des marqueurs précédemment sélectionnés	Page 81
2.1. Population source.....	Page 82
2.2. Résultats.....	Page 82
2.3. Conclusion.....	Page 87
3. Calcul de l'âge biologique : modélisation de la dépendance entre les variables marqueur selon la théorie des copules Gaussiennes	Page 88
3.1. Méthode.....	Page 88
3.2. Population source.....	Page 89
3.3. Résultats.....	Page 89
3.4. Conclusions.....	Page 92
4. Calcul de l'âge biologique : modélisation de la dépendance selon la théorie des copules gaussiennes et avec étude des lois marginales	Page 93
4.1. Méthode.....	Page 93
4.2. Population source.....	Page 95
4.3. Résultats.....	Page 95
4.4. Conclusions.....	Page 102
F- CONCLUSION GENERALES ET PERSPECTIVES	Page 104
BIBLIOGRAPHIE	Page 110
TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	Page 130
ANNEXES	Page 131

A- INTRODUCTION SUR LE VIEILLISSEMENT

*And when the pedants bade us mark
What cold mechanic happenings
Must come; our souls said in the dark,
'Belike; but there are likelier things.'*

G. K. Chesterton – *To Belloc*

« Tout hussard qui n'est pas mort à trente ans est un jean-foutre ». Antoine Charles Louis de Lasalle, auteur de cet aphorisme, a alors vingt-cinq ans et vient de se voir remettre le commandement d'un régiment de hussards. En 1800, depuis douze ans déjà, il chevauche dans les armées de la République, sabrant tour à tour, et avec une égale vigueur, l'Autrichien, l'Arabe ou le Mamelouk. Il lui reste alors neuf ans à vivre, qu'il consacre à taillader le Prussien, le Russe et l'Espagnol, à la tête de sa cavalerie légère. C'est au soir de Wagram, à l'âge de trente-quatre ans, qu'il est tué d'une balle en pleine tête : il mène alors un régiment de cuirassiers à la poursuite des Hongrois. Il a passé de quatre ans la limite qu'il a lui-même fixée, au-delà de laquelle un hussard n'est plus qu'un vieux hussard, impropre à tout usage militaire. Lasalle, général en chef à 34 ans est-il une exception ? Ce 6 juillet 1809, les maréchaux Murat et Ney ont respectivement quarante-deux et quarante et un ans. Mais, ce même jour, les « vieux » grognards de la Garde, ne doivent pas être beaucoup plus que quadragénaires, à supposer qu'ils le soient.

Particularité de l'état militaire, surtout à cette époque de guerres continues ? Au moment où tombe Lasalle, le siècle a neuf ans, et Victor Hugo sept. Ce grand homme, fils d'un général d'Empire – *ce héros au sourire si doux* -, n'a pas toujours été le patriarche pour billets de banque qui pratique comme personne l'art d'être grand-père. Il fut jeune poète comme d'autres jeunes généraux : couronné par l'Académie Française à quinze ans, Maître ès jeux floraux à dix-sept. Sabreur de syntaxe, il s'enorgueillit, sur son âge mûr, d'avoir mis *un bonnet rouge au vieux*

dictionnaire. La bataille d'*Hernani*, qu'il livre en 1830 après plusieurs romans et pièces de théâtre, est son plateau de Pratzen. Il y survit - on meurt assez peu dans les batailles littéraires -, et donne, entre autres, *Les Contemplations*, *Les Misérables*, *La Légende des Siècles* et même *Les Châtiments* ; il meurt octogénaire à la saison des roses, , Qui sont ses contemporains ? Lamartine est mort à soixante-dix-neuf ans et n'a jamais cessé de versifier. Vigny, cas d'école pour avoir été à la fois poète et militaire, écrit lui aussi tout au long de sa vie adulte. Il souffre d'un cancer, et en meurt à l'âge de soixante- six ans. Et si Musset, l'enfant du siècle, le poète absolu, meurt à quarante-sept ans, c'est d'avoir mené une vie de « dandy débauché », plutôt que par épuisement de sa veine poétique. De même Baudelaire, Nerval, et le doux Verlaine.

Verlaine, poète *de la musique avant toute chose* : qu'en est-il des musiciens ? Certes, au siècle précédent, il y a Mozart mort à trente-six ans ; et, contemporain par la naissance d'Alfred de Vigny, Franz Schubert qui, lui, disparaît à trente et un ans. Mais l'un et l'autre meurent de maladie et composent jusqu'à la fin. Il a été dit qu'ils étaient alors au sommet de leur art. Et que n'eût composé un Mozart si, comme son ami Haydn, il eût vécu soixante-dix-sept ans ! Jusqu'à sa dernière heure ou presque Haydn composa la plus fraîche et la plus profonde des musiques. Le reste du XIXe siècle est riche en musiciens âgés, qui, pour la plupart, ont composé jusqu'à leur mort. Rossini et Beethoven sont peut-être à mettre à part. Rossini donna son dernier opéra à trente-sept ans et consacra le reste de sa vie à inventer des recettes de cuisine riches en cholestérol. Beethoven, lui, semble avoir cessé de s'intéresser à chaque genre musical après avoir révolutionné la sonate pour piano et le quatuor à cordes. Si la maladie lui avait laissé le loisir d'aller jusqu'au bout de ses projets, il aurait probablement transformé l'art de la symphonie.

Faut- il en déduire qu'au dix-neuvième siècle, il était plus facile de faire un vieux poète ou un vieux musicien qu'un vieux général ? Arthur Rimbaud – fils de capitaine-, enfant surdoué, poète précoce et génial, cessa toute activité littéraire à vingt et un an, Aurait-il été catalogué « jean-foutre » si, passé la trentaine, il avait continué à écrire ? Mais Rimbaud est l'exception qui confirme la règle. Et le siècle

d'or de la poésie française regorge de poètes qui ont vécu et travaillé jusqu'à un âge avancé sans que cela nuise à la qualité de leurs œuvres. Comme cela vient d'être précisé, il en a été de même du siècle d'or de la musique allemande et de la longévité de ses musiciens en tant que tels.

Du musicien au militaire, il semble qu'aient été examinés les deux extrêmes du spectre social. Est-il concevable d'interpoler et appliquer, à tout ce qui se situe entre les deux, les règles qui semblent se dégager de ce qui précède ?

Les exemples manquent, dans la littérature et dans l'Histoire, de vies de menuisiers, de paysans, de tapissiers ou de serruriers (Louis XVI mis à part, dont la mort prématurée, bien que liée à sa profession, n'eut rien à voir avec la serrurerie). Si des études statistiques, assez courantes, ont été faites sur l'espérance de vie à la naissance dans les siècles passés (de vingt-cinq ans au dix-septième siècle à quatre-vingts de nos jours), il est difficile de s'en procurer qui prennent en considération l'âge et la profession des intéressés. Tout laisse à supposer, sans trop de risque, que les clercs vivaient plus vieux que les ouvriers ébénistes, lesquels dépassaient les mineurs et les paysans, chacune de ces catégories sociales n'étant malgré tout pas très loin de la médiane. Mais ce qui ne peut être qu'imaginé, c'est à quel âge un clerc, un ébéniste ou un paysan devenaient « vieux ». Il y a fort à parier que les différences étaient beaucoup plus importantes.

Quinzième siècle : « *En l'an de son trentième âge* » François Villon compose son Testament. Il est vrai qu'il avait quelques raisons de croire, à l'époque, qu'il ne vivrait guère plus , alors croupissant dans une geôle, et menacé de la « hart »

Seizième siècle : Lorsque Clément Marot écrit :

*Plus ne suis ce que j'ai été
Et plus ne saurais jamais l'être
Mon beau printemps et mon été
Ont fait le saut par la fenêtre,*

il n'a pas quarante ans.

Dix-septième siècle : Arnolphe, « barbon » archétype de *l'Ecole des Femmes* est tout juste quadragénaire. Il en est d'ailleurs de même de son créateur, Molière, qui vient d'épouser une Armande Béjart de dix-neuf ans. Le théâtre de Molière est d'ailleurs assez riche en barbons. Par exemple Harpagon ; père de deux enfants d'âge nubile, c'est-à-dire de quinze ans pour Elise et dix-huit à vingt pour Valère, il ne saurait avoir plus de quarante ou quarante-cinq ans. Le fait qu'il soit veuf n'est pas un signe de sénescence selon ces critères: les jeunes hommes l'étaient assez couramment, avant Semmelweis. Arnolphe, barbon ; Harpagon, barbon ; Molière lui-même, leur créateur, barbon ; tous quadragénaires. Et même Don Diègue, le noble vieillard du *Cid*, qui de même qu'Harpagon, risque de s'avérer n'être qu'à peine quinquagénaire. Et pourtant, que de cris de rage, contre la *vieillesse ennemie* ! Que de plaintes sur sa *force usée* ! Et son fils lui-même, Rodrigue, qui serait aujourd'hui lycéen, le traite de *vieillard* ! Peut-être, sans chercher plus, avant d'être un état physiologique, la vieillesse ne serait-elle pas un état social ? Et vieux ne l'est-on qu'au regard des autres ?

Que dire des philosophes, à ce sujet ? D'Aristote, (soixante-deux ans) à Gaston Bachelard (soixante-dix-huit), en passant par Zénon de Citium, Epicure, et quelques autres qui se sont penchés sur la question, sans parler de Michel Serres, toujours créatif à quatre-vingt ans, ou de Maldiney qui en a dix-huit de plus, la philosophie conserve. Certes, ses pratiquants sont parfois victimes d'accidents ; Socrate, Thomas More, Sénèque, Cicéron, Giordano Bruno, Michel Servet, entre autres, ne sont pas morts dans « l'attente du temps qui passe ». Mais bien que leur philosophie ait été le plus souvent la cause de leur fin prématurée, ce n'est pas elle qui les a tués.

La philosophie, celle de Sénèque et de Cicéron, ses maîtres à penser, n'a certes pas tué Montaigne, elle l'a nourri. Michel Eyquem, seigneur de Montaigne a, le 28 février 1571 jour de son trente-huitième anniversaire, décidé d'être vieux. Il venait de vendre sa charge de Conseiller au Parlement de Bordeaux et de se retirer sur ses terres, afin de s'occuper de lui-même en compagnie de ses auteurs préférés, anciens pour la plupart. La gravelle, qui devait le tourmenter jusqu'à la fin de ses jours, ne s'était pas encore déclarée et il se sentait encore, il l'a fait graver au-dessus de la

porte de sa bibliothèque, *en pleine vigueur*. Il le prouva d'ailleurs à quarante-sept ans en se rendant à Rome à cheval, à seule fin d'y faire du tourisme (et avec la gravelle : *Je me tiens à cheval sans démonter, tout coliqueux que je suis, sans m'y ennuyer, huit et dix heures...*). Il en fut rappelé en 1581, pour prendre, à son corps défendant, la place de maire de Bordeaux. Il occupa cette charge pendant quatre ans durant lesquels il défendit sa ville et les citoyens d'icelle contre les diverses factions religieuses et, en 1585, contre la peste.

Que dit Montaigne, sur la vieillesse ? D'abord, et suivant en cela les leçons des stoïciens romains, que la vieillesse est l'âge du désengagement de la vie active, du retour sur soi-même et en soi-même, par opposition à la jeunesse, qui est le temps de l'action. Ensuite, que cet âge commence très tôt, vers trente ans. Au-delà de cette limite, tout effort d'apprentissage ou de formation, tout regret, tout repentir, devient une erreur, presque un péché. Il est très clair sur la question : *Toutes choses ont leur saison*. Il rejoint en cela les Anciens qu'il vénère, pour lesquels le travail productif était une forme inférieure d'occupation, réservée aux esclaves, aux métèques, aux pérégrins, et, de manière générale, aux non-citoyens. Aux uns les tâches inférieures, voire serviles, aux autres les tâches nobles, gouvernement et défense de la cité, religion, poésie, science, et philosophie. Aux uns, la procréation, aux autres, l'amour. Cette possibilité, ce loisir de se livrer à ces occupations essentielles et nobles sont résumés par les Romains sous le terme d'*otium*. Et, pour eux, la vieillesse (*senectus*) est, par excellence, le temps de l'*otium*, alors que les âges qui la précèdent sont ceux du *nec-otium* (qui nous a donné le mot négoce...). Et lorsque, le jour de ses trente-huit ans, Montaigne abandonne le « négoce », c'est pour entrer dans cet âge, pour lui béni, de la disponibilité.

Il peut sembler paradoxal d'appliquer le terme de « radical » à quelqu'un d'aussi modéré que l'auteur des *Essais*, mais, en l'occurrence il est facile de penser, qu'il l'était quelque peu en affirmant avec autant de force que la vieillesse commence vers trente-cinq ans. Les exemples historiques ne manquent pas, de Caton l'Ancien à Jean XXIII, de personnages qui, à plus de quatre-vingts ans, ont accompli de grandes choses, que ce soit en provoquant le déclenchement de la troisième guerre Punique ou en convoquant le concile Vatican II. Et sans oublier que, le 18 juin 1940, De Gaulle avait presque cinquante ans, âge où, dans certaines tribus de Nouvelle-Guinée, primitives s'il en est, commence la vieillesse. S'il est une action aux

antipodes des canons de la vieillesse tels que les définit Montaigne, c'est bien ce qu'accomplit ce jour-là le général « factieux ». Quoi qu'en aient pensé Montaigne et Lasalle, l'homme n'est pas, à partir de trente ans, voué au loisir, à la philosophie, et à la pratique de l'aquarelle.

Il arrive certes un moment de la vie où, pour tout être humain, même en bonne santé, les escaliers deviennent plus raides, et les caractères d'imprimerie plus petits ; où les gens parlent de plus en plus bas ; où il devient hasardeux d'enfiler ses chaussettes sans s'asseoir sur le rebord de sa baignoire ; où ; où les appartements sont de moins en moins chauffés et les promenades à pied de plus en plus longues et pentues. La liste de ces changements insidieux qui font d'un homme un vieillard le jour où il en prend conscience est infinie. Au début du XXe siècle, le chirurgien René Leriche qualifiait ainsi la santé : *la vie dans le silence des organes*. Le moins que l'on puisse dire est qu'à mesure que l'on avance en âge, les organes commencent à s'exprimer, tour à tour et de plus en plus fort ! La vieillesse serait donc cet état de la vie où le corps impose à l'esprit ses contraintes et ses limites. La bataille de Waterloo aurait été perdue par Napoléon car il souffrait d'une violente crise d'hémorroïdes qui le privait de la possession de tous ses moyens. Et il n'avait alors que quarante-six ans, la force de l'âge suivant certains critères modernes. Il est vrai qu'il y avait vingt-deux années qu'il poursuivait sans relâche ses rêves d'expansion qui l'avaient peut-être vieilli prématurément. Cet exemple, aussi trivial est assez caractéristique de la vieillesse, quel que soit l'âge auquel elle débute. Les divers maux supportés par l'état « jeune » le sont, le plus souvent, à titre transitoire. Ils passent en toute inconscience. Alors que les maux de l'état « vieux » restent en toute conscience et ne font que croître jusqu'à la fin.

L'espèce Homo Sapiens n'a pas changé depuis l'Antiquité (et même bien avant) Qu'est-ce alors qui faisait que cet homme ou cette femme pouvait se sentir vieux ou être considéré comme tel. Selon les mots du général Lassalle, un hussard de trente ans était un vieux hussard parce que son espérance de vie, au jour où pour la première fois il enfilait son dolman et tressait ses cadenettes, se réduisait à presque rien. Les hasards de la guerre et de la vie du militaire en campagne rendaient chaque jour plus improbable pour lui la survenue de la presbytie, du

cancer, ou de l'infarctus. Bien qu'au regard de celles du vingtième siècle les guerres napoléoniennes fussent assez peu meurtrières (au moins jusqu'à Eylau), la mort y était omniprésente, que ce soit pour le maréchal des logis de hussards ou le « pauvre conscrit du Languedoc ». Elle éclaircissait les rangs, et c'est ainsi qu'on se retrouvait commandant en chef à trente-quatre ans et maréchal à quarante.

La mort ! Voilà le mot prononcé. Si c'était la conscience de la mort, voire l'imminence de celle-ci, qui faisait le vieux hussard, ne pourrait-il pas en être de même du civil, et ce depuis la plus haute antiquité ?

Seul l'homme meurt, l'animal périt, a écrit Heidegger. Quiconque a assisté à la tuerie du cochon telle qu'elle se pratiquait naguère dans les campagnes peut témoigner de ce que l'animal semblait savoir en quoi consistait la cérémonie à laquelle on le conviait *volens nolens*. Giono a écrit là-dessus, dans *Ennemonde*, des pages admirables qui montrent bien, et de façon très véridique pour qui l'a vécu, la sorte de complicité qui s'établissait alors entre la victime et le bourreau. Et que dire des vieux chats, qui, lorsqu'ils le peuvent, s'éclipsent un beau matin pour s'en aller mourir discrètement ? Ou des éléphants qui encadrent le mourant et le supportent jusqu'au « cimetière des éléphants » ? De la biche qui pleure sa fin et du cygne qui chante la sienne. Mais ces exemples sont peut-être légendaires et, s'ils ne le sont pas, sont des exceptions qui confirment la règle ; il est plus réaliste d'admettre, avec Heidegger, que l'animal n'a pas conscience de sa mort, encore moins de celle des autres. Pour lui la mort n'existe pas, même si son instinct le pousse à lui échapper lorsqu'elle le menace. En cela, le philosophe de l'ontologie rejoint Pascal qui, deux siècles avant lui, ne craignait pas d'affirmer : [...] *Mais quand l'univers l'écraserait, l'homme serait encore plus noble, puisqu'il sait qu'il meurt*. [...].

Comme aurait pu l'écrire Alexandre Vialatte, la mort remonte pour l'homme à la plus haute antiquité. Il y a 80 000 ans, les néanderthaliens inhumèrent leurs défunts sous des pierres plates en compagnie d'outils et d'aliments. Plus près et plus proches de l'époque actuelle, les hommes du paléolithique, nos ancêtres directs, pratiquaient il y a 30 000 ans des rituels funéraires assez élaborés ; ils disposaient les cadavres de manière identique et parfois, les couvraient de fleurs. La conscience de la mort, chez l'homo sapiens, est donc très ancienne.

Mais connaissaient-ils la vieillesse qui, normalement, précède la mort ? Que pouvait ressentir un « vieillard » du paléolithique moyen. Accroupi sur ses talons, au seuil de sa grotte, il regarde la lune se lever sur la vallée de Tautavel. Il se retourne parfois pour alimenter le feu qui, derrière lui, protège sa famille contre les bêtes féroces. Il peut avoir vécu vingt-cinq ou trente années, mais le sait-il ? A-t-il compté le nombre de fois où il a vu disparaître et réapparaître le soleil. Probablement pas. Mais sait-il au moins s'il est vieux ? Demain, le jour d'après, bientôt, il se blessera et la septicémie l'emportera ; ou il se fracturera un membre et, s'il échappe à l'infection, sera trop estropié pour chasser encore ; ou il se mettra à tousser et s'éteindra en trois jours ; ou il perdra la dernière dent qui lui permettait encore de mastiquer un peu de viande de mammoth ; ou.... Il est vieux parce qu'il a, consciemment ou non, échappé tant de fois à la mort qu'il n'est pas possible qu'il ne meure pas bientôt et que chaque jour qui passe rapproche l'échéance. Parmi ceux qui, derrière lui, dorment, serrés les uns contre les autres entre des peaux de bêtes, il y a une vieille femme du même âge que lui. Elle est vieille aussi parce qu'elle a mis quinze enfants au monde dont peut-être un a survécu et que, fatalement, le prochain ou le suivant la tuera, comme sont mortes de nombreuses femmes autour d'elle. Ils n'ont pas vécu trente années et ils sont vieux ; mais en ont-ils conscience ?

Revenant à Michel de Montaigne, un de ses *Essais* s'intitule : *Que philosopher c'est apprendre à mourir*. Pour lui une des caractéristiques de la vieillesse, cette *mort par morceaux*, est qu'elle change de point de vue sur la fin de la vie. Il est faux de penser que le jeune humain n'a pas conscience de la mort. Et cela va très loin, beaucoup plus loin qu'on ne l'admet communément. Une jeune Catherine de huit ans s'écriait un jour : « Mais, s'il n'y a pas de mort, il n'y a pas de vie ! ». L'immanence de la mort est sensible et consciente du jour où la raison s'installe. Mais, dans les premiers âges de la vie, elle est masquée et l'être s'abandonne à la *soucieuse insouciance* citée par Heidegger. La mort est lointaine ou même séduisante. Elle n'a pas, pour la jeune fille l'aspect repoussant des gravures de Dürer mais la douceur ensorcelante de l'andante du quatuor de Schubert. Pour le jeune homme, elle peut très bien prendre les traits de la jeune cavalière qu'il enlacerait volontiers pour faire un tour de valse. Ce n'est pas encore le *vieux capitaine* de Baudelaire, encore moins l'horrible *transi* des danses macabres, sinistre et ricanant.

Le point de vue sur la fin change de manière assez radicale lorsque qu'elle se profile. Et Montaigne, jeune vieillard qui dans ses premiers *Essais* recommandait de se préparer chaque jour à mourir, va nuancer le stoïcisme de ses débuts d'une assez forte dose d'épicurisme. Il voulait priver la mort de sa victoire en tendant son esprit sur la pointe de son aiguillon mais avoue, après une crise de coliques néphrétiques où il a cru mourir : *Je voyais nonchalamment la mort, quand je la voyais universellement comme fin de la vie ; je la gourmande en bloc ; par le menu, elle me pille*. Pour un peu, il ferait sienne la devise d'Horace, épicurien s'il en fut : *Carpe diem*. Et de s'émerveiller devant le paysan qui, alors que la peste, autour d'eux, décime la population, continue comme si de rien n'était de cultiver son champ : *Je ne vis jamais paysan de mes voisins entrer en cogitation de quelle contenance et assurance il passerait son heure dernière*. A quoi bon se raidir dans l'attente de la mort. Elle viendra bien assez tôt, « ne nous gâchons pas la vie à l'attendre », dit-il avec force : *Nous troublons la vie par le soin de la mort et la mort par le soin de la vie*. Et lui qui, avec ses coliques néphrétiques, connaît sur le bout du doigt cette alternance de tranquillité et de paroxysme qui est l'apanage de la vieillesse, de développer une philosophie de l'instant qui pourrait se résumer au moyen des vers de son presque contemporain Ronsard qui à cinquante-quatre ans, adressait à la jeune Hélène de Surgères :

Vivez, si m'en croyez, n'attendez à demain :

Cueillez dès aujourd'hui les roses de la vie.

Non qu'il soit question, pour lui, de mépriser son corps ; bien au contraire et il pourrait, avec bien des vieilles gens de toutes les époques, faire sienne l'exclamation de Chrysale dans « les Femmes Savantes » :

Guenille, si l'on veut : ma guenille m'est chère !

C'est sur une note assez mélancolique qu'il termine le livre troisième et dernier de ses Essais : *Or la vieillesse a un peu besoin d'être traitée plus tendrement.*

Pour résumer, l'état de vieillesse peut être caractérisé par trois facteurs. Le premier est social : l'on est vieux si la société vous désigne comme tel et si vous l'acceptez, voire le revendiquez. Les cas extrêmes de ce critère sont le vieil Esquimau, qui abandonne l'iglou familial pour aller se perdre sur la banquise, et le cocotier proverbial des Polynésiens. De nos jours ce facteur a des frontières assez floues : trop vieux à cinquante ans pour conduire un train et assez jeune à soixante-dix pour diriger une grande banque. Le deuxième de ces facteurs est ce qui peut s'appeler, sans que ce cela soit péjoratif, la décrépitude. De nombreuses fonctions avec l'âge, perdent tout ou partie de leur efficacité. La liste en est infinie et peut se résumer de la façon suivante : *« on est vieux lorsque le corps se rappelle à vous plus souvent qu'il n'avait coutume de le faire, et ce de manière permanente »*. Vient enfin le troisième facteur, qui est la conscience que la mort est en vue et la nécessité que cela induit, abandonnant tout projet à long terme, de profiter de l'instant. Jean de Lafontaine écrivait :

*La mort avait raison. Je voudrais qu'à cet âge
On sortît de la vie ainsi que d'un banquet,
Remerciant son hôte et qu'on fit son paquet ;
Car de combien peut-on retarder le voyage ?*

La vieillesse, c'est lorsqu'on est assez vieux pour mourir.

*This thing all things devours:
Birds, beasts, trees, flowers
Gnaws iron, bites steel ;
Grinds hard stones to meal ;
Slays kings, ruins town,
And beats high mountains down.*

J. R. R. Tolkien – *The Hobbit*

Mais la vieillesse n'est que l'un des âges de la vie, même si c'est le dernier. Et comme aurait pu dire Simone de Beauvoir: « On ne naît pas vieux, on le devient ». Comment devient-on vieux ? C'est là toute la question. Car si le facteur « âge social » est devenu très secondaire, dans les sociétés occidentales actuelles, les deux autres, décrépitude progressive et conscience de la mort restent déterminants. La presbytie, la surdité, l'arthrose, les troubles de mémoire, s'installent progressivement et conduisent à une prise de conscience sur la façon qu'a le vieillissement de s'installer. Il y a, des gens dont la tête grisonne et blanchit dès la trentaine, et des septuagénaires aux tempes à peine grises, des chanteurs dont la voix s'éraille à quarante ans et d'autres sur qui l'âge n'a pas de prise. Ces injustices, n'en sont que deux parmi tant d'autres, Est-ce à dire que, pour eux, le temps passe différemment ? Que le temps n'affecte que l'un et pas l'autre ?

La réponse à cette question occupe la philosophie depuis Héraclite et il n'y a pas de signe que cela doive s'arrêter. Saint Augustin, il y a seize siècles, se posait déjà la même question : *Qu'est-ce donc que le temps ? Si personne ne me le demande, je le sais ; mais si quelqu'un me le demande et que je veuille l'expliquer, je ne le sais plus.* Nullement découragés par cet aveu d'impuissance, philosophes et savants n'ont cessé de se pencher sur la question qui faisait l'objet de réflexions depuis déjà quelque mille ans à l'époque de saint Augustin. Il y a donc vingt-cinq siècles, d'Héraclite à Hawking en passant par Kant, Descartes, Newton, Einstein, Bergson, Heidegger, Prigogine et quelques autres, que des esprits brillants se

posent les questions suivantes : le temps existe-t-il ? Si oui, a-t-il un commencement et une fin ? Est-il une constante de l'univers ? Sommes-nous concernés par le temps, et de quelle manière ?

Le temps existe-t-il ? Pierre Boulez, chef d'orchestre et compositeur, distingue dans la musique, un temps lisse et un temps strié : *Dans le temps lisse, on occupe le temps sans le compter ; dans le temps strié, on compte le temps pour l'occuper*. Le temps lisse, celui des philosophes grecs, est le temps qui n'existe pas. C'est l'éternité. Un être qui s'arrache à l'éternité naît au temps strié. Ce temps peut être balisé par le mouvement de la terre et des astres ; c'est en distinguant l'antérieur du postérieur et en les dénombrant qu'on acquiert les notions d'instant et de durée. Le temps, pour Aristote, est donc inséparable de la notion de mouvement. Pour Saint Augustin, il est au contraire subjectif. Passé présent et futur sont des créations de l'esprit, résultats d'une tension de l'âme éloignée de la présence de l'Eternel. Et il en déduit que, dans la mesure où le passé n'existe plus et le futur pas encore, le temps n'existe pas. Mais qu'advient-il alors de la physique de Galilée, de Newton et de la thermodynamique de Carnot ? Elles ont besoin de temps pour fonctionner, d'un temps linéaire, qui coule uniformément du passé vers le futur, pour tous les objets de l'univers. Et, il est important pour la vie quotidienne que ces sciences fonctionnent : que la combustion du gazole dans le moteur de notre voiture produise du mouvement et que des prunes tombent en accélérant lorsque nous secouons un prunier.

Sous le Pont Mirabeau coule la Seine, affirme Apollinaire. Et même si Michel Serres le corrige quelque peu en affirmant, qu'il y a des *contre-courants*, toutes les études sur le vieillissement admettent que le temps existe et qu'il coule de manière uniforme et irréversible. A-t-il un début et aura-t-il une fin ? Dans la plupart des cosmogonies, l'univers a été créé par un ou des dieux qui lui préexistaient. Que ce soit le Noun des Egyptiens, le Noir sans vie des Aztèques, ou l'intervalle entre les cycles de l'hindouisme, il y a création de l'univers, pas du temps. Seule, peut-être, la Bible dit : *Au commencement Dieu créa les cieux et la terre*. Pendant très longtemps sciences et savants ont nié l'existence de ce début du temps. L'astronomie et l'astrophysique modernes ont contredit cette belle certitude. L'expansion de

l'univers, précédemment théorisée par Friedmann et Lemaître, a été mise en évidence par Hubble. Il a donné son nom à la loi aux termes de laquelle les galaxies s'éloignent les unes des autres à une vitesse proportionnelle à leur éloignement. Les modèles d'univers de Friedmann, et la Relativité Générale ont, à leur tour, donné naissance à la théorie dite du *Big-bang*. Selon cette théorie, vérifiée pour l'instant par l'expérience, il y a eu un « moment », il y a quelque seize milliards de nos années, où la densité de la matière qui aujourd'hui constitue l'univers était voisine de l'infini. Certains n'hésitent pas à parler, bien que ce soit controversé, de commencement du temps. Cette théorie, qui n'excluait pas une intervention divine (elle fut, en 1951, déclarée conforme à la Bible par l'Église), eut un peu de mal à se faire adopter. D'autres modèles furent envisagés, à seule fin de supprimer cette singularité. Ils ont tous, jusqu'à ce jour, été démentis par l'expérience. Cette expansion aura-t-elle une fin ? Les modèles de *Big-crunch*, qui impliquent une contraction de l'univers, après la période d'expansion, jusqu'à revenir aux conditions initiales, semblent abandonnés depuis les années 1990 et la découverte de l'accélération de l'expansion. Certains de ces modèles, qui tous impliquaient la fin du temps, prévoyaient un nouveau *Big-bang* et rejoignaient ainsi les cycles hindouistes et l'éternel retour des Grecs. Peu importe en vérité, que le temps doive ou non finir, même s'il est plus satisfaisant pour l'esprit d'imaginer une flèche du temps unidirectionnelle et infinie, principe adopté dans le concept développé dans toute l'étude qui suit.

Le temps est-il une constante ? En d'autres termes, passe-t-il de la même façon pour tous les objets de l'univers, du quark à l'amas de galaxies ? Einstein et Lorentz, ont montré qu'il n'en était rien et que le temps, mesuré par exemple au moyen d'une horloge atomique placée en orbite autour de la terre, s'écoule moins vite pour cette horloge que pour sa semblable restée au sol. Mais, peu importe, dans cette étude, le temps sera celui « absolu » de Newton et même de Kant. Absolu et mesurable ? Peut-être... Mais n'importe quel vieillard dira que le temps semble pour lui s'accélérer, à l'instar de ces calendriers qui s'effeuillent de plus en plus vite, dans les films en noir et blanc, pour marquer justement ... le passage du temps. Et tout interprète vous dira que les neuf minutes de la Première Ballade de Chopin lui ont paru une éternité au moment où il salue.

Le temps subjectif de Saint Augustin, idée consolidée plus récemment par Bergson et sa célèbre horloge. : *Quand je suis des yeux, sur le cadran d'une horloge, le mouvement de l'aiguille qui correspond aux oscillations du pendule, je ne mesure pas de la durée comme on pourrait le croire ; je me borne à compter des simultanités, ce qui est bien différent.* En d'autres termes, le temps mesuré par l'horloge n'a pas grand-chose à voir avec le temps vécu par le moi. C'est la succession de ces *simultanités* que sont les diverses positions de l'aiguille et la conscience que l'on en a *qui constitue[nt] la durée vraie*. Quiconque a fait du solfège est familier avec la pyramide des durées de notes où la ronde du sommet vaut deux blanches, ou quatre noires, et ainsi de suite, par puissances de deux, jusqu'à la base des triples croches : le temps ne saurait être mieux organisé. Peu importe en effet au compositeur les changements de niveau des électrons de l'atome de césium pendant le temps que dureront les trois croches d'un triolet ; par construction, elles ne doivent pas durer plus que la noire qu'elles remplacent. Ordonnées sur une portée par Mozart ces notes donneront la plus spirituelle des musiques. Faisant abstraction des problèmes de tempo, cette transcription musicale fige en quelque sorte, un temps subjectif. Plutôt que suivre les aiguilles d'une horloge, il est moins fastidieux d'écouter ces notes une à une et, d'en intégrer la sensation pour reconstruire en soi la mélodie. Pendant la durée de cette mélodie, l'auditeur recrée en lui un temps qui est celui du compositeur. Mais s'il l'écoute interprété par des musiciens différents, dont chacun a reconstruit le temps du compositeur, aucun ne sera intégralement le sien : l'un le submergera d'émotion, l'autre non, le troisième lui apportera une sérénité qui lui fera penser que leurs constructions sont très proches !

Ainsi donc le temps, nécessairement absolu pour que les prunes tombent, devient subjectif lorsqu'il s'agit d'évaluer une durée. Ce temps, l'esprit de chacun en ressent le passage à sa manière. En est-il de même du corps et, devant la vieillesse, tous les hommes sont-ils aussi inégaux ? La survenue des signes du temps sur le corps, évoquée plus haut, oblige à répondre à cette question par l'affirmative. Il est légitime de penser que l'inégalité constatée à propos de ces paramètres s'étend à tous les autres et que, de manière générale, à âge égal, certains sont plus jeunes

que d'autres confortant l'idée d'un âge « biologique » et non plus chronologique. Mais cette dimension obscure et individuelle qui peut la mesurer avec plus de pertinence que le médecin ? Il la subit de plein fouet en raison de ses connaissances sur le corps et l'esprit et tente de la rationaliser au mieux de ses capacités cartésiennes. Il ne peut cependant pas tout, la subjectivité l'emportant parfois sur l'objectivité, et a donc eu le génie de développer des outils pour aider sa démarche. Etablir un schéma réaliste du vieillissement, une vieillesse étalon, et en faire un objet sémantique fait partie depuis longtemps de ses sources de réflexion. Les éléments qui vont suivre s'inscrivent sur ce chemin.

**B- CHAPITRE 1 : OPPORTUNITE DE LA CONSTRUCTION D'UN SCORE
PRONOSTIC DU VIEILLISSEMENT ACCESSIBLE A LA MEDECINE
GENERALE**

1. Introduction : le médecin généraliste occidental et le vieillissement de la population

Cette multitude d'approches laissées en témoignage des perceptions propre à chaque époque de l'histoire confirme toute la difficulté qu'il y a à rationaliser le vieillissement et à le quantifier dans une dimension individuelle. Le temps qui passe bien qu'insaisissable laisse une marque tangible sur la matière vivante. Le vieillissement caractérise une évolution inéluctable du corps dont la quantification est couramment établie par l'âge chronologique. Cette marque du temps est cependant très variable et multifactorielle. Le critère âge chronologique ne reflète qu'imparfaitement le vieillissement réel du corps et à âge chronologique égal, des variations fortes peuvent être observées entre individus rendant abstruse sa prise en charge.

Dans une société occidentale installée, le vieillissement ne cesse cependant d'occuper une place croissante [1] perturbant les conceptions établies dans les champs sociaux, économiques et sanitaires, et devenant ainsi un véritable objet politique. La santé, et donc la pratique médicale, a été fortement bouleversée depuis une cinquantaine d'année (apparition des antibiotiques en particulier) par cette modification de la pyramide des âges. D'une prise en charge ciblée dans une population jeune, le médecin est passé à une prise en charge multidimensionnelle dans une population plus âgée. La bronchite du jeune cadre dynamique n'a rien à voir avec la bronchite de l'octogénaire souffreteux. Et là où le médecin agira en un quart d'heure avec toute sa connaissance livresque, il devra user de patience et d'expérience pour appréhender tout le cataclysme morbide de la bronchite du vieillard.

En France, comme dans de nombreuses organisations sanitaires européennes ou mondiales, le médecin généraliste constitue la porte d'entrée dans le soin. Il exerce au sein d'une structure de soin primaire, soit de premier recours. Selon la définition européenne établie lors du congrès de la WONCA en 2002 [2], le médecin généraliste est chargé de dispenser des soins globaux et continus à tous ceux qui le souhaitent indépendamment de leur âge, de leur sexe et de leur maladie. Il soigne

les personnes dans leur contexte familial, communautaire, culturel et toujours dans le respect de leur autonomie. Il accepte d'avoir également une responsabilité professionnelle de santé publique envers sa communauté. Dans la négociation des modalités de prise en charge avec son patient, il intègre les dimensions physique, psychologique, sociale, culturelle et existentielle, mettant à profit la connaissance et la confiance engendrées par des contacts répétés. Il agit personnellement ou fait appel à d'autres professionnels selon les besoins et les ressources disponibles dans la communauté, en facilitant si nécessaire l'accès des patients à ces services. Il a la responsabilité d'assurer le développement et le maintien de ses compétences professionnelles, de son équilibre personnel et de ses valeurs pour garantir l'efficacité et la sécurité des soins aux patients [2].

Cette définition très large met en valeur toute la polyvalence du médecin généraliste qui doit l'intégrer dans un contexte professionnel de plus en plus rationalisé [3]. Cette caractéristique nécessite également un esprit synthétique permanent tributaire d'une part affective forte liée au contexte de sa réflexion.

Le vieillissement, avec les changements qui l'accompagnent chez le patient, accroît la complexité de cette approche. Le médecin généraliste ne peut plus envisager le motif de sa visite dans une seule dimension clinique [4,5] mais selon l'ensemble des dimensions que fournissent les co-morbidités associées dont la prévalence augmente avec l'âge [6]. Il doit ensuite inclure cette prise en charge dans une démarche de santé publique visant à l'anticipation de ces co-morbidités dans un souci éthique clinique et économique.

Dans cette perspective et compte tenu du vieillissement croissant de la population, l'organisation quotidienne du médecin généraliste devient de plus en plus difficile. Avec une durée de consultation moyenne estimée à seize minutes [3] l'assurance d'une prise en charge de qualité contraint le médecin généraliste à l'utilisation d'outils connexes efficaces pour l'aider à conserver son rôle de référent sanitaire [7]. Ces outils peuvent avoir deux vocations : un rôle diagnostique ou pronostique sur un état pathologique déjà avancé, un rôle préventif anticipateur sur un état sain. Cette dernière vocation a été explorée à de multiples reprises (cf : chapitre 2.2.1) mais ouvre encore de nombreuses possibilités de réflexion.

2 Les scores cliniques : un outil possible pour aider à la prise en charge en médecine générale dans le contexte du vieillissement et des co- morbidités associées

2.1 Généralités : les scores cliniques, le vieillissement et la consultation de médecine générale

Le vieillissement de la population impose donc des changements philosophiques, économiques, politiques dont la répercussion à un niveau individuel est particulièrement présente chez le médecin. Soigner l'aigu, anticiper le chronique et faire avec des moyens limités pour une population de plus en plus exigeante. A juste titre puisque depuis des décennies elle est habituée à ce que le progrès réponde à sa soif de vie ! Aussi dans cette quête du Graal, de la vie éternelle, l'organisation sanitaire actuelle pourrait se résumer à la résolution d'une vieille doctrine « si jeunesse savait, si vieillesse pouvait ». Autrement dit, l'anticipation ou prévention doit s'intégrer dans la sphère sanitaire pour faire en sorte que « vieillesse puisse ».

Les scores cliniques probabilistes, diagnostiques ou pronostiques, apportent depuis quelques années des réponses intéressantes à la prise de décision médicale préventive même si leur intégration dans le schéma professionnel médical reste encore à évaluer. Leur utilisation répondant à une circonstance sanitaire particulière est un engagement séduisant pour un professionnel de plus en plus contraint. Il peut intervenir comme un modérateur dans une relation médecin patient parfois compliquée [8] et assoir une proposition de prise en charge en connaissance de ses limites.

1.1. Intérêts et limites intrinsèques des scores cliniques à partir de l'exemple d'indicateurs de vieillissement mais aussi du score de Framingham et du score de Chads

2.2.1 les scores de vieillissement existants

2.2.1.1. leur champ d'application

Si l'approche consistant à transformer le vieillissement en un score a été depuis longtemps étudiée, la multiplicité des approches et une grande variabilité dans leur conception laisse vacante la validation formelle d'un score [9-27, 41-56].

Certaines équipes se sont intéressées à l'ensemble de la population se basant sur le principe de sélection génétique [19, 20], approches statistiques apparentées aux méthodes de propagation épidémique et relevant de la santé publique. D'autres, ont tenté une approche individuelle [17,18] partant de données connues sur l'évolution au cours du temps de marqueurs de santé comme les marqueurs osseux, la tension artérielle [19, 28], l'insuline [40] ou la vision [29] mais également de critères cellulaires structurels [20, 22, 30], restreignant ces scores à une spécialité médicale et ne prenant en compte qu'une dimension du vieillissement. D'autres équipes ont abordé des problèmes plus généraux comme l'influence des apports nutritionnels [27,46,47] ou des conditions de vie socio-économiques [18,31,32] sur le vieillissement du corps. Ce parti pris est intéressant mais nécessite des informations peu accessibles en consultation habituelle de médecine générale. Plus récemment, le qualificatif « fragilité » a servi de base à l'élaboration d'un indicateur fondé sur le pouvoir probabiliste d'un cumul de symptômes cognitifs sur le vieillissement [48,50]. Mais, son champ d'application est la médecine gériatrique et il ne s'applique que chez les patients de plus de 65 ans ce qui restreint les possibilités anticipatoires. Enfin, des scores pronostic de mortalité ont été proposés ces dernières années pouvant s'assimiler à un score de vieillissement et s'apparentant fortement au score de fragilité. Ils utilisent une grande part de variables liées aux fonctions cognitives et ne s'appliquent également qu'à des âges avancés [57].

Aussi, même si l'influence des facteurs environnementaux semble prépondérante [46, 47] dans l'accélération du processus de vieillissement, aucun mode de calcul n'a

été unanimement référencé comme étant représentatif du vieillissement quel que soit l'âge et le domaine d'application généraliste.

2.2.1.2 Marqueurs utilisés pour leur construction et leur mode de sélection

Il existe actuellement un nombre important d'informations disponibles sur les changements physiologiques, psychologiques, et les aptitudes du corps avec l'âge. Définir le vieillissement signifie en priorité de qualifier le vieillissement normal. Autrement dit, il s'agit de constituer une base de population témoin dont le vieillissement sera considéré comme normal en dehors de tout facteur potentiellement modificateur. Partant de cette base, toute variation pourra donc être analysée en connaissance des limites du modèle. Le choix des marqueurs est en conséquence primordial mais reste compliqué compte tenu de la multitude de possibilités.

Différentes méthodes ont été proposées pour la sélection de ces marqueurs [42,45, 54,55]. Ces marqueurs sont, selon les études, des données physiologiques et/ou des données cognitives et leur sélection part le plus souvent d'un processus régressif sur l'âge chronologique à partir d'une large base de données. Borkan [51] a pris en considération des informations respiratoires, tensionnelles, sanguines, rénales, auditives et visuelles, la densité osseuse, la force manuelle, la mémoire et le temps de réaction à un stimulus qu'il a sélectionné par régression linéaire sur l'âge chronologique et après analyse des résidus. Nakamura [53] a considéré trente variables physiologiques (données sanguines, données urinaires, données tensionnelles et cardiaques, données respiratoires) qu'il a sélectionnées en faisant une première analyse en composante principale déterminant un facteur principal, par appareil physiologique ne conservant que les variables correspondant à ces facteurs. Pour confectionner un indice de fragilité, Mintniski et Fried [48,49] ont travaillé sur une population de plus de 65 ans et mesuré principalement des informations cognitives sélectionnées ensuite par un processus régressif sur l'âge. Enfin R. Gueguen [33] a pré-sélectionné une population témoin sur les critères suivants : non fumeurs, consommation d'alcool < 44g/l, IMC < 35, ne pas consommer de médicament en dehors d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal

substitutif, ne pas nécessiter de suivi après la consultation. Il a ensuite pris en considération dans son modèle des variables quantitatives : l'index de masse corporelle (IMC), la triglycémie, la cholestérolémie totale , le volume globulaire moyen des globules rouges (VGM) , du rapport tour de taille/ tour de hanche, de la tension artérielle systolique (TAS) , la glycémie, l'hémoglobine, le nombre de dents saines, la perte auditive qu'il a également sélectionné par régression sur l'âge.

2.2.1.3 Méthodes de calcul et conceptions mathématiques

Dans la plupart des études, la mesure du vieillissement se fait en prenant comme critère quantificateur de référence l'âge chronologique mesuré en année. Ce critère repose sur la notion d'année solaire , rotation complète de la terre autour du soleil, et est communément admis dans les sociétés occidentales ou orientales, comme la source d'évaluation du vieillissement. Depuis de quelques années, en conséquence de constatations empiriques sur les inégalités individuelles face au vieillissement, un nouveau concept a été mis en avant : l'âge biologique. Il correspondrait à l'âge réel du corps en lien avec des événements extrinsèques ou intrinsèques modificateurs. Son calcul a fait l'objet de nombreuses réflexions.

Dans certains modèles mathématiques, l'âge biologique est déduit de la combinaison d'un grand nombre de variables physiologiques liées à l'âge en utilisant le principe de régression multiple [33-40, 48]. Dans ces modèles, l'âge chronologique est choisi comme variable dépendante et les variables sélectionnées de variables prédictives avec une importance relative selon les variables. De l'imputabilité de chacune dans le processus de vieillissement dépendra la valeur de l'âge biologique secondairement déduite. Ces méthodes ont cependant des limites liées aux conditions propres de validité mathématiques [54-56] du modèle et ne permettent pas une approche quantifiable fiable du vieillissement.

D'autres modèles d'analyse multi variée ont été proposées :

- l'analyse factorielle [43, 44], modèle linéaire à variables latentes aboutissant dans ce cas précis à la sélection d'un facteur sensé représenter l'âge primaire

ou âge biologique et de facteurs secondaires assimilables au vieillissement en l'absence de facteurs confondants. Le facteur principal a été testé chez l'animal où il semble similaire. Cette méthode nécessite cependant comme dans le modèle de régression multivariée la normalité et l'indépendance des variables, et, d'avoir la certitude que du premier facteur découle bien l'âge biologique.

- l'analyse en composantes principales [45, 53] sur des variables provenant d'un examen de santé en routine effectué chez des japonais. Cette méthode permet de ne pas régresser sur l'âge chronologique mais limite l'analyse aux variables quantitatives, la méthode « multidimensional scaling » (MDS) pourrait être une alternative à ce mode d'analyse.

Goldberg et al [58, 59] a conçu une approche particulière du vieillissement partant du principe que les systèmes biologiques « sains » tendent à montrer des dynamiques irrégulières avec des fluctuations complexes, même à l'état de repos. Les méthodes issues des mathématiques non-linéaires et de la physique ont relevé la présence de corrélations à long terme de type fractal dans les séries temporelles qui décrivent les fluctuations au cours du temps des systèmes physiologiques. Les résultats de Goldberg suggèrent que les systèmes biologiques évoluent loin de l'équilibre et que le maintien de la stabilité n'est pas le but du contrôle physiologique. En outre, ces fluctuations physiologiques révèlent des structures cachées non supposées et leur dépendance vis-à-vis des perturbations d'ordre pathologique ou liées au vieillissement (« perte de complexité » de la série). Quand les systèmes physiologiques deviennent moins complexes, le contenu de l'information à l'intérieur des séries temporelles des processus physiologiques est détérioré. Le système n'est plus capable de générer des fluctuations multi-fréquentielles et il manifeste des réponses mono-fréquentielles. L'oscillation périodique des séries temporelles de ces processus pathologiques peut être quantitativement évaluée par l'analyse spectrale de Fourier. Le passage de l'organisation complexe (fractale et multifréquentielle) du système physiologique sain à celle du système physiologique pathologique est une véritable rupture, « *breakdown* », qui est associée à un ordre excessif (périodicité pathologique) ou à une causalité aléatoire non corrélée, « *uncorrelated randomness* », qui caractérise les fluctuations complètement aléatoires de certaines pathologies. Selon Goldberg, un organisme est considéré comme étant sain s'il a la capacité de répondre à des stimuli ou des stress imprévisibles[59]. L'organisation fractale dans

les systèmes physiologiques, illustrée par l'auto-similarité (corrélation à long terme) des séries temporelles générées par leur processus, a un rôle primordial dans l'organisation des fonctions et des structures physiologiques saines et caractérise leur capacité adaptative face aux stimuli extérieurs. En effet, cette corrélation à long terme ou invariance d'échelle représente un mécanisme d'auto-organisation pour les processus complexes qui génèrent des fluctuations multi-fréquentielles, c'est-à-dire selon différentes échelles temporelles (« *scale-free fractal system* »). L'absence d'une réponse mono-fréquentielle, avec une fréquence dominante (« *single frequency or scale* »), inhibe l'apparition d'un comportement de type périodique qui pourrait réduire la capacité de réponse et d'adaptation aux stimuli extérieurs de l'organisme. Au contraire, une réponse mono-fréquentielle ou périodique caractériserait les systèmes physiologiques pathologiques. La pathologie est associée à un comportement périodique et régulier tandis que son nom en anglais « *disease* » dérive de « *dis-orders* » (paradoxe clinique).

Enfin plus récemment, Varadhan [60] a proposé une théorie reprenant l'idée de complexité systémique mais suggérant que quand un modèle structurel comme les systèmes équationnels ne peuvent être développés soit en raison d'un manque de compréhension théorique soit du fait de l'extrême complexité physiologique, il est malgré tout possible d'obtenir une réponse en adoptant une approche de modélisation statistique non structurelle. Il a donc proposé un modèle décrivant les changements d'états de variables sur des intervalles de temps très courts en tenant compte des interactions entre les divers systèmes pris en compte.

2.2.1.4. Discussion : avantages et inconvénients de ces scores

La construction de la plupart des modèles proposés repose donc sur une analyse de la variance selon une construction régressive autour de l'âge chronologique et à partir de variables biologiquement ou cliniquement quantifiables. Plus récemment, la notion de complexité a été développée introduisant une nouvelle dimension à la conception du vieillissement. Cependant, ces différentes approches présentent

plusieurs écueils allant de la structuration mathématique au choix des variables représentatives.

a. *Le modèle mathématique* : Partant du concept original élaboré par René Gueguen pour déterminer un indicateur susceptible de mesurer le vieillissement, nous avons essayé de reproduire à partir d'une population de consultants vus en 2003, et en 2005 les résultats obtenus lors de son élaboration en 1995. Ce travail a été conduit en essayant d'être le plus proche possible des conditions exactes de sa réalisation en 1995. Les résultats obtenus sur la population de 2003 et de 2005 n'ont pas permis de valider le modèle proposé en 1995 par René Gueguen. Une importante variabilité a été observée entre les âges biologiques calculés à paramètres constants d'un échantillon à l'autre. La normalisation des variables quantitatives par la méthode des fréquences cumulées a permis toutefois une diminution de l'amplitude de la variabilité « âge biologique moyen » par tranches d'âges entre les échantillons. Le pourcentage faible de variance expliquée par les variables prises en compte et la multi colinéarité importante entre celles-ci rendent contradictoire l'utilisation d'une telle modélisation. Si ces résultats pourraient permettre d'envisager l'utilisation de cet indicateur de vieillissement à titre collectif comme indicateur de tendance, ils ne permettent pas de le concevoir comme un indicateur prédictif à titre collectif ou individuel.

Selon ce même principe, Mitnitski [48] a proposé de calculer un âge biologique à partir de la construction d'un index de fragilité dans une population de personnes de plus de 65 ans. La méthode proposée repose sur un cumul de variables ultra corrélées et leur calcul part du principe d'un standard moyen référent capable d'expliquer l'âge chronologique. Aussi, il est facile de penser sans approche mathématique que leur compilation sera corrélée avec une augmentation de la mortalité et de la morbidité. Un modèle de Gompertz est utilisé pour confirmer la validité du modèle cependant il est connu que sa fiabilité aux âges élevés reste incertaine. Si ce modèle a le mérite de proposer un outil d'aide à la prédiction, il reste néanmoins limité aux tranches d'âge élevées où de nombreux facteurs peuvent servir de base prédictive. La régression simple, compte tenu de la complexité du milieu corporel, ne semble donc pas être le meilleur outil pour caractériser un état

changeant multifactoriel. Des améliorations peuvent toutefois être envisagées pour appréhender le modèle régressif dans des conditions plus appropriées aux contraintes mathématiques. Cet aspect sera plus amplement détaillé dans le chapitre B 2.3..

Dans les modèles proposés, l'âge chronologique sert de base à la modélisation. Or le vieillissement est-il forcément dépendant du temps qui passe? Des théories ont été proposées faisant intervenir la notion de « perte de complexité d'un système » , soit un état d'équilibre complexe [61] se simplifiant pour aboutir à un état trop simple inapte aux adaptations et donc fragile . Selon ce principe, Varadhan [60,61] a proposé un modèle fondé sur le rétrocontrôle, dont l'affaiblissement des connexions entre les boucles de rétroaction serait à l'origine de la fragilité précédemment décrite. Cependant, Yates [62] a nuancé les résultats obtenus, insistant sur la trop grande simplicité de ce modèle déterministe inapte à prendre en compte les bruits engendrés par le changement génétique survenant avec l'âge. L'âge reste néanmoins le guide le plus facilement et universellement compréhensible pour déterminer l'âge d'un individu.

b. *Le référent « sain » ou « gold standard »* : Il est le deuxième élément clé de cette conception servant de base comparative à l'établissement d'une variation et donc de différences entre les individus. De ce fait deux questions : qu'est-ce que le vieillissement normal et existe-t-il ? et qui vieillit normalement ?

Deux approches sont possibles selon la finalité de notre construction, les deux dépendant fortement des standards proposés par les outils de mesure.

Approche génétique

« Vieillir normalement » revient à accepter l'idée même de vieillissement. Depuis le décryptage génique, et l'étude des facteurs héréditaires, la perspective d'une vérité en ce qui concerne la vie et ses turbulences amenant à sa fin semble très proche. En effet, il a été montré récemment que deux types de cellules étaient immortelles : les cellules embryonnaires précoces et les cellules cancéreuses. Cette capacité serait liée à l'expression d'une enzyme, la télomérase , empêchant le

raccourcissement des télomères , extrémités d'un chromosome intervenant dans la stabilité cellulaire . Cette enzyme serait dépendante d'un gène présent dans toutes les cellules mais disparaissant au fur et à mesure des divisions cellulaires ce qui fait qu'une cellule différenciée de l'organisme adulte serait mortelle, les télomères étant raccourcis à chaque division [63-65]. Une étude récente a également mis en évidence que la longueur des télomères et la quantité des pertes télomériques pouvaient être prédictives de longévité. [66] . Cependant, les mécanismes de la sénescence restent encore mal compris. Cette approche reste expérimentale et il serait nécessaire pour établir un standard de mesurer la vitesse de raccourcissement des télomères en l'absence de facteurs anormaux intrinsèques (anomalies génétiques responsables de pathologies comme la maladie diabétique) ou de facteurs agressifs extrinsèques. Par ailleurs, la mesure génétique en pratique professionnelle semble pour l'instant limitée et restreinte à un milieu très confidentiel

Approche non génétique

Aussi, il reste intéressant de poursuivre la réflexion sur des marqueurs phénotypiques du vieillissement. Les équipes de Karen Banden- Roche et Fried [50] ont proposé un index fragilité. Cet index utilise comme principaux marqueurs, des marqueurs cognitifs qui le rendent donc plus adapté aux âges avancés. Par ailleurs, la multiplicité des variables ne semble pas apporter d'éléments explicatifs supplémentaires (variance expliquée peu modifiée) ainsi que nous l'avons mis en évidence dans les modèles décrits en première partie d'exposé. En effet, l'interdépendance très forte entre toutes les variables rend difficile une approche systémique. Par ailleurs, la définition d'une anomalie lors de la mesure d'une valeur, par rapport au standard communément admis, repose davantage sur l'acceptabilité d'un risque que sur la prétendue normalité de la valeur. Cette conception rend plus délicate la création d'un standard de population, la notion de facteur de risque ayant une labilité dépendant des progrès réalisés en matière de recherche.

En dehors des scores spécialement réfléchis pour décrire le vieillissement dans sa globalité, d'autres scores probabilistes bien connus illustrent toute la complexité de cette construction. Le score de Framingham et le score de Chads en sont les parfaits

exemples , d'autant plus intéressants qu'ils concernent un domaine considéré comme étant le plus producteur en facteurs de risque morbides : le domaine cardio vasculaire. Le score de vieillissement proposé dans ce travail s'est fortement inspiré de leur histoire pour son développement.

2.2.2 Le score de Framingham

Le score de Framingham et ses dérivés (score de risque coronarien global, score de risque coronarien « dur », score cardio vasculaire global), ainsi que des scores très proches comme le Qrisk , Assign [67], PROCAM ou SCORE, illustrent parfaitement cette intégration. Les maladies cardio-vasculaires étant depuis longtemps au premier rang des causes de mortalité ou morbidité dans les pays occidentaux, ces scores et particulièrement le score de Framingham sont parmi les premiers scores à avoir été construits dans une démarche préventive. Le score de Framingham est un outil utile pour aider à la prise de décision thérapeutique en prévention du risque cardio- vasculaire (pathologie coronarienne et accidents vasculaires cérébraux) et complète les stratégies de prévention secondaire de ce type d'affection. La prévention primaire des maladies cardiovasculaires par les médecins s'effectue par une prise en charge individualisée des facteurs de risque. Afin de déterminer l'indication à un traitement, les médecins doivent identifier les patients qui vont en bénéficier en l'absence de maladie mais en connaissance des facteurs potentiellement délétères pour le cœur ou les vaisseaux [68] (exemple le cholestérol) ce qui confère au score toute sa place dans le cadre des maladies cardio-vasculaires.

Dans sa version initiale [69] conçue pour déterminer le risque de développer une pathologie coronarienne, ce score repose sur la compilation de quelques variables : l'âge et le sexe, le cholestérol (HDL , LDL, cholestérol total) , l'existence d'un diabète et l'état fumeur ou non-fumeur , la mesure de la tension artérielle systolique, l'existence ou non d'une hypertrophie cardiaque . Pour renforcer [70,71] son pouvoir discriminant et son universalité, il a été par la suite modifié (ablation

des variables hypertrophie cardiaque, LDL cholestérol) et des variantes ont été également apportées par les scores apparentés avec l'introduction entre autre d'informations concernant les antécédents familiaux et personnels ainsi que l'IMC.

Cependant, même si le score de Framingham a permis une grande amélioration dans le processus de prise en charge cardio- vasculaire, il reste néanmoins encore controversé d'où la multiplicité de scores dérivés en conséquence de ses défaillances[72- 80].

En effet, la valeur d'un score repose sur de nombreux éléments inhérents à sa construction :

- Le type de population choisi pour le qualifier : un échantillon de taille suffisante permettant de minimiser au maximum l'erreur d'échantillonnage particulièrement prégnante quand l'effet attendu est subtil, représentatif de la population testée, dans sa diversité ethnique en particulier et vierge de toute forme de la maladie évaluée. Dans le cas du score de Framingham, l'absence de diversité ethnique [81,82] a montré ses limites, en majorant ou minimisant le risque cardio- vasculaire, pour une utilisation fiable dans des populations non caucasiennes, ayant été obtenu à partir d'une population particulière d'une petite ville ethniquement homogène des Etats-Unis. Par ailleurs, ce score a également sous-estimé le risque cardio vasculaire dans des sous-groupes de population socialement défavorisés [83,84].

- La pertinence des variables et leur capacité à exprimer une variance expliquée maximum : les variables doivent pouvoir correspondre aux objectifs du score dans l'intégralité de leurs dimensions. La conception du score de Framingham ne comprend pas les facteurs tels que la misère sociale, les antécédents familiaux, et le traitement des maladies cardio-vasculaires qui comme cela a été déjà évoqué peuvent jouer un rôle important dans la capacité prédictive du score dans le contexte des maladies cardio- vasculaires . Par ailleurs, dans sa version de 2008, le remplacement des variables lipidiques par la variable Indice de masse corporelle ne transforme pas le pouvoir discriminant du score mais facilite l'accessibilité à une variable facile à connaître et économique [85].

- La validation du score : deux types de validations sont importantes pour conforter un score : la validité interne à partir de la cohorte test et la validation externe à partir d'une population « tout venant ». Dans le cas du score de Framingham, la validation des équations du score a été effectuée au cours d'une incidence maximale de maladies cardio-vasculaires en Amérique. Son application sur des populations d'Europe du Nord où l'incidence de maladies cardio-vasculaires est plus basse a mis en évidence une majoration de 50% du risque limitant ainsi sa valeur prédictive [86]. D'autre part, la comparaison des différents scores de risque cardio-vasculaires met en évidence des capacités prédictives différentes pour un même objectif ce qui conduit à une utilisation raisonnée en connaissance des limites de chaque score [87]. Enfin, les intervalles de confiance pour les estimations produites à partir de l'algorithme de Framingham ont été difficiles à quantifier rendant plus incertaine l'évaluation du risque à un niveau individuel.

- L'Universalité du score : un score n'a d'intérêt que son application à tout type de personne et son accessibilité aux utilisateurs concernés par les objectifs. Même si de nouvelles versions ont été proposées, le score de Framingham reste encore mal utilisé [88]. Les praticiens et spécialement les médecins généralistes ont encore du mal à percevoir les guides de recommandation comme des outils fiables et utiles [89] ce qui peut expliquer en partie une mauvaise utilisation des scores en prévention des maladies cardio- vasculaires. La disponibilité des informations nécessaires à la construction du score dans le déroulement d'une consultation peut être une autre explication ainsi que son coût.

2.2.3 Le score de CHADS

Le score de Chads2 [90] et son extension le Chads2Vasc2 [91] sont des scores pronostiques à visée thérapeutiques dont l'utilisation est indiquée dans la fibrillation

auriculaire et en prévision du risque thromboembolique consécutif. Son champ d'investigation reste le domaine cardio-vasculaire mais de façon plus restreinte étant limité à une pathologie en particulier. Il est actuellement inclus dans un schéma thérapeutique à visée préventive validé [92] *et dans les guides de recommandations* pour une bonne pratique médicale dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire.

Ce score repose également sur la compilation de quelques variables dont la plupart constitue également le score de Framingham ou ses dérivés : l'âge, le sexe, des antécédents personnels d'accidents vasculaires cérébraux, l'existence d'un diabète. L'ajout des variables : existence ou non d'une hypertension, d'une maladie vasculaire ou d'un problème cardiaque ainsi que des catégories d'âge (65-74 ans et >75 ans) dans le cadre du score chads2vasc2 à permis de renforcer le pouvoir discriminant de ce score en augmentant significativement la valeur prédictive positive [93]. En effet, ces variables sont des facteurs de risque importants : deux marqueurs classent d'emblée certains patients comme à risque élevé (âge supérieur à 75 ans ou antécédent vasculaire) [94] et suffisent à poser l'indication d'un traitement anticoagulant. L'évaluation du niveau de risque d'un patient peut donc être rapide. Par ailleurs, si l'âge est inférieur à 75 ans et qu'il n'y a pas d'antécédent vasculaire, il suffit de prendre en compte un âge supérieur à 65 ans ou le genre féminin, et à chercher si un autre marqueur de risque est présent afin de déterminer si le patient est à risque élevé, – ce score réduit la zone d'indécision puisque seulement 15 % des patients sont classés dans la catégorie de risque intermédiaire, ce qui est nettement amélioré par rapport à l'utilisation du score CHADS2.

Cependant, même si le score chads2vasc2 apporte indéniablement une fiabilité supérieure à celle du chads2, certaines règles de validation restent à consolider : validation sur une autre cohorte (la cohorte initialement utilisée est européenne, le nombre d'événements recensés était faible et 74 % des patients prenaient de l'aspirine). Enfin, sa valeur prédictive, même si elle apparaît supérieure à celle d'autres scores, reste relativement faible (avec un test C à 0,606).

Un résumé des principaux scores cardio-vasculaires dérivés des scores de Framingham et des scores Chads sont présentés en annexe 1.

2.3 Le modèle régressif : peut- il répondre aux obligations d'un score clinique ?

En mathématiques appliquées, et en pratique en sciences de la vie, la modélisation permet d'analyser des phénomènes réels et de prévoir des résultats à partir de l'application d'une ou plusieurs théories à un niveau d'approximation donné.

La régression simple, compte tenu de la complexité du milieu corporel, ne semble donc pas être le meilleur outil pour caractériser un état changeant multifactoriel. Des améliorations peuvent toutefois être envisagées pour appréhender le modèle régressif dans des conditions plus appropriées aux contraintes mathématiques. Ces améliorations peuvent consolider l'approche régressive. Elle reste cependant dépendante de la nature des variables choisies et très tributaire des objectifs de calcul. Les approches plus complexes sont intéressantes en ce sens où elles apportent une réflexion plus élaborée du concept « vieillissement ». Cependant, elles dépendent également des variables utilisées et de leur référence comparative pour le qualifier ainsi que nous l'abordons plus loin ce qui affirme paradoxalement l'intérêt du modèle régressif (cf chapitre B 2.3.).

Le corps humain est un système complexe bien décrit par Lipsitz [95] où chaque fonction physiologique possède ses réseaux de contrôle pouvant inter agir avec d'autres réseaux de contrôle induisant une très forte dépendance entre les marqueurs de ces systèmes. Sa modélisation peut donc être apparentée à la résolution de gros systèmes environnementaux (climatologie, océanographie, hydrogéologie.) [96,97] où un grand nombre de données pour certaines inter dépendantes sont traitées simultanément. Cette analyse de sensibilité est importante car elle permet de déterminer quelles sont les variables d'entrée d'un modèle qui contribuent le plus à une quantité d'intérêt donnée en sortie de modèle. Autrement dit, selon les variables d'entrée dans le modèle il convient de connaître la fiabilité des réponses en sortie de modèle.

Par ailleurs, le modèle mathématique qui va caractériser les liens entre les variables sélectionnées doit posséder les qualités suivantes :

- Il doit tout d'abord être correctement défini : si le modèle est insuffisamment spécifié, les probabilités de certains événements construisant des méthodes statistiques ne pourront être calculées à partir des éléments du modèle ; si le modèle est défini par des conditions inappropriées ne vérifiant pas les conditions habituelles des lois de probabilité , les calculs alors effectués pourront être exacts mais seront dénués de sens, jusqu'à l'absurdité.
- Il doit correspondre aux données : Suivant le problème pratique, le critère qui mesure cette adéquation va changer, il n'existe donc pas de bon modèle dans l'absolu. Cependant, la validité externe ou robustesse d'un modèle est importante . (variance, R2, test d'Hosmer et Lemeshow, aire sous la courbe de ROC, score de brier.....) utilisation de la méthode « bootstrap » pour les échantillons
- Il doit être manipulable : il faut pouvoir calculer les lois de distributions de variables qui vont servir de statistiques, avoir des méthodes efficaces et facilement calculables d'estimation des paramètres. Lorsque cela n'est pas possible, il faut avoir recours à des méthodes de simulation. Un modèle pour lequel il est impossible d'estimer les paramètres, ni simuler les trajectoires n'a pas d'utilité pratique.

Pour le choix d'un modèle, deux types de méthodes peuvent être envisagées: les méthodes locales (hypotheses de linéarité et de normalité, variations locales..) ou plus récemment les méthodes dites globales s'intéressant à l'ensemble des variations possibles des variables d'entrée Ces méthodes suscitent un intérêt croissant pour les modélisateurs et utilisateurs de modèles numériques [98-100] et permettent d'analyser la sensibilité globale d'un modèle.

Une revue sur l'analyse de la sensibilité des modèles numériques a été proposée par Bertrand Loss [101] :

- La méthode de criblage permet d'évaluer rapidement le comportement des variables en sortie d'un calcul coûteux en faisant varier un grand nombre de ses entrées et en détectant entre autre les entrées non influentes,
- la méthode de Monte Carlo [102] le principal avantage de la méthode de Monte Carlo est de permettre de mener successivement plusieurs calculs déterministes une fois que les jeux de paramètres ont été tirés ; pour peu que le problème déterministe soit traitable par un code de calcul classique ou spécialement dédié, il est facile ensuite d'étudier la réponse du modèle stochastique traité. Néanmoins cet avantage constitue également le principal inconvénient de la méthode car un nombre suffisamment grand de tirages doit être effectué pour que l'étude statistique de la réponse converge. Le nombre minimal de tirages requis pour un certain niveau de convergence peut alors devenir considérable suivant l'objet de l'étude statistique, mais aussi suivant le nombre de paramètres aléatoires du problème. Cette méthode est extrêmement coûteuse en nombre d'évaluation du modèle.
- Méthodes de lissage : elle permet de connaître l'influence d'une variable explicative sur la variable expliquée le long de son domaine de variation Basées sur des méthodes de régression non paramétrique [103]
- La régression linéaire : Si les premières ne nécessitent pas forcément d'hypothèse de départ, elles sont coûteuses en évaluation de modèles, la régression linéaire semble la plus appropriée à notre réflexion ne nécessitant pas de coûts d'évaluation élevés et de ce fait adaptable à une mise en place en cabinet de médecin généraliste.

Contrainte : L'Indépendance des variables est une propriété à noter plus particulièrement dans notre construction et à ne pas négliger lors de la construction d'un modèle régressif. Comme nous le concrétiserons dans le chapitre suivant, la dépendance est une propriété pouvant se mesurer. Elle reste un problème pour l'utilisation de modèles mathématiques comme la régression linéaire. La régression

linéaire vise à expliquer ou prédire les valeurs prises par une variable y par une fonction linéaire de paramètres inconnus construite sur un ensemble $\{x_1, \dots, x_p\}$ de p variables. Le fait qu'une série d'observations ne soit pas indépendante a deux conséquences principales : une conséquence négative : la dépendance entre les données modifie l'efficacité des techniques d'estimation, parfois de façon très lourde et les méthodes d'estimation doivent être adaptées ; une conséquence positive : lorsque les variables d'une série sont dépendantes, les variables déjà observées ont un lien avec les valeurs futures; elles contiennent une information sur ces valeurs ce qui permet de construire de meilleures prévisions que dans des séries indépendantes mais avec un risque d'erreur supérieur.

3 Intégration des scores à la pratique de médecine générale : évaluation de la perception des scores ou indicateurs par les médecins généralistes à partir d'une enquête qualitative et quantitative en médecine générale en France

3.1 Introduction : intérêt de l'étude

La construction d'un score n'a de valeur que si elle trouve un écho pertinent auprès des utilisateurs. En dehors de satisfactions intellectuelles que peut apporter la réflexion autour d'une conception mathématique privilégiée, le score prédictif n'a d'intérêt en médecine que son application. Cette dimension doit être évaluée en amont et servir de guide à une élaboration appropriée.

La prise de décision médicale est un acte mental de choix parmi plusieurs possibilités basées sur les connaissances acquises durant la formation médicale et l'expérience professionnelle. La décision dépend également de deux façons générales de penser: «la médecine fondée sur les preuves», qui favorise l'utilisation du niveau le plus élevé possible de preuves scientifiques, et, la «médecine fondée sur les cas», qui souligne l'importance, entre plusieurs composants, des preuves

empiriques, et des objectifs de soins adaptés aux patients [104] L'existence de ces deux points de vue apparemment contradictoires est la conséquence probable de la nature complexe des soins médicaux. Une opposition similaire semble exister entre l'utilisation de scores prédictifs et le caractère intuitif et implicite du jugement clinique. Les scores prédictifs sont destinés à réduire l'incertitude liée au diagnostic en utilisant des données cliniques et non cliniques explicites et simples. Ils représentent un outil de valeur dans la prise de décision [105], médicale à condition que leurs limites soient bien comprises. En médecine générale, les scores pronostiques prédictifs peuvent être utiles, car ils permettent de prévoir pour un patient particulier son risque de développer une certaine maladie, et de conduire en conséquence le développement de stratégies de prévention [106]. De ce fait, ils répondent aux exigences de la « médecine basée sur les preuves ». Cependant, des études ont montré que le diagnostic clinique, pouvait donner des résultats contradictoires par rapport au score et donc apportait des doutes quant à sa validité (exemple de l'embolie pulmonaire). Des problèmes comparables existent pour les scores pronostiques, où un critère aussi simple que l'âge peut donner une information similaire à celle du plus sophistiqué des scores de risque cardiovasculaires [107]. Ces diverses considérations font qu'il est important d'analyser l'utilisation des scores prédictifs par les médecins et leur pertinence en pratique quotidienne, en essayant de mettre en valeur entre autre les raisons d'une non-utilisation éventuelle. En France, la prévalence de l'utilisation de scores cliniques en médecine générale est actuellement inconnue. Aucune donnée n'existe pour évaluer l'utilisation des scores prédictifs et leur impact sur la prise en charge quotidienne des patients par les généralistes. Ce manque d'information empêche les autorités médicales d'évaluer la pertinence de certaines lignes directrices, incluant les scores cliniques, élaborées par l'assurance maladie française sur la pratique quotidienne des médecins généralistes. Pour ces raisons, il a semblé important de procéder à une étude quantitative et qualitative pour analyser la l'utilisation de scores prédictifs dans les pratiques des médecins généralistes en France et à identifier les obstacles potentiels à leur intégration dans le processus de soins de santé primaires.

3.2 Méthode

3.2.1 Etude quantitative

Type d'enquête : étude épidémiologique observationnelle et transversale menée en médecine générale en France

Participants : les médecins généralistes (MG) travaillant pour le Réseau Sentinelles, système national de surveillance électronique des maladies [109, 109] ont été invités à participer en Juin 2010 (n = 1087 médecins généralistes) par courrier électronique. Ils se connectaient via un mot de passe personnel, une seule fois, sur une plateforme électronique. Deux relances ont été effectuées. Les MG du Réseau Sentinelles sont représentatifs de la population française des médecins généralistes sur les critères âge, lieu d'exercice (zone rurale / urbaine), et type de pratique (seul ou en cabinet de groupe). Le réseau Sentinelles a l'approbation de la CNIL pour ce type d'étude (CNIL 471393). Toutes les données ont été traitées de façon confidentielle et anonyme.

Sélection des scores : Pour guider les MG dans ce processus d'étude , les scores pris en considération ont été sélectionnés à partir d'une revue de la littérature dans le domaine de la médecine générale en utilisant Pubmed - lien NCBI [110] et les recommandations de la Haute Autorité de Santé à l'exception du risque SCORE de l'ostéoporose choisi à des fins comparatives par rapport à une étude allemande sur le même thème [105]. Les commentaires et les articles français sur des scores prédictifs ont été sélectionnés. Un classement des scores le plus souvent cités ces dix dernières années a été établi et les scores les plus fréquemment cités ont été choisis. Une question ouverte a permis aux MG d'ajouter d'autres scores à cette liste.

Les scores sélectionnés ont été les suivants:

- Les scores de diagnostic: score MMSE (fonctions cognitives [111]); score de Fagerström (risque de dépendance au tabac [112]); DETA / CAGE score (consommation excessive et risque de dépendance à l'alcool [113]); SCORE

échelle pour le diagnostic de l'ostéoporose [114]), Mc ISAAC score (diagnostic de pharyngite bactérienne) [115]), le score HAMILTON (échelle de dépression,[116])

- Score pronostic : CHADS2 (risque thrombo-embolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) [117]);

Une échelle d'utilité a été créée, allant de 1 (inutile) à 5 (très utile), pour classer la valeur des scores selon l'appréciation des MG.

Le contexte d'utilisation des scores a été évalué en utilisant les éléments suivants: l'âge des patients (> 65 ans); doute diagnostic, doute thérapeutique, partie des recommandations médicales, pas de contexte particulier.

3.2.2 Etude qualitative : Focus group (FG)

Une étude qualitative a complété l'étude quantitative, comportant trois groupes de discussion (FG) de Septembre à Novembre 2010. Ces FG ont été menés auprès de MG inscrits à des groupes de formation continue dans la région Rhône Alpes. Les MG interrogés sont tous bénévoles. Les FG ont été dirigés par un modérateur expérimenté. Les MG ont été invités à débattre sur le thème des scores cliniques : approche personnelle et professionnelle vis-à-vis des scores prédictifs, contexte d'utilisation, utilité des scores, obstacles leur utilisation, suggestions pour accroître leur utilisation, et connaissances sur la construction de scores prédictifs.

Les discussions ont été enregistrées et transcrites à l'aide du logiciel d'analyse NVivo 9 [27]. Les catégories et thèmes ont ensuite été identifiés selon un processus continu et itératif. Les MG ont été classés selon leur lieu de pratique: en milieu rural (moins de 2000 habitants), semi-rural (2000 à 5000 habitants), zone urbaine (plus de 5000 habitants).

3.2.3 Analyse des résultats

Les variables de cette étude ont été analysées à l'aide du logiciel R software. Les variables qualitative ont été comparées par un test du Chi2 ou un test exact de Fisher's . Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student .. Une analyse par régression multiple a été utilisée pour calculer la représentativité de l'échantillon des médecins et mettre en valeur les déterminants d'une utilisation ou d'une non utilisation des scores par les médecins généralistes . Les FG ont été analysés selon le principe de la " grounded theory" [118].

3.3 Résultats

3.3.1. Enquête quantitative :

- *Participation et caractéristiques des médecins généralistes* : 358 médecins généralistes ont répondu au questionnaire, représentant 33% des médecins généralistes invités à participer à l'enquête. Toutes les régions métropolitaines françaises étaient représentées par au moins un MG. Les MG participants étaient principalement des hommes (sex-ratio 4,3[3,4-5,2]) , avaient un âge moyen de 53 ans [43-63], compris entre 30et 68 ans, les femmes étant significativement plus jeunes que les hommes en moyenne (50 ans contre 54 ans, $p < 0,05$). Le GPS avait une moyenne de 22 ans [12-32] d'expérience]. Concernant caractéristiques démographiques correspondant à l'âge, le sexe et le lieu de pratique : aucune différence significative n'a été observée entre les répondeurs et les non répondeurs, ainsi que l'ensemble des médecins du réseau Sentinelles.
- *Prévalence de l'utilisation des scores prédictifs* : dans l'ensemble, 75% ($n = 268$) des MG ont déclaré utiliser des scores prédictifs dans leur pratique quotidienne, sans différence significative selon l'âge ou le sexe entre les utilisateurs et non utilisateurs. La fréquence d'utilisation des scores sélectionnés, montre que parmi les scores proposés, MMSE et FRAGERSTRÖM sont les plus connus et utilisés (95% et 90% des MG,

respectivement). HAMILTON, DETA / CAGE, et MAC SCORES ISAAC étaient connus par 67% à 81 % des MG (tableau 2). Les moins souvent utilisés étaient HAMILTON (65%) et MAC ISAAC (61%). Le test de CHADS2 n'est connu que par 50% des MG et, par conséquent, le moins utilisé (28%). D'autres scores fréquemment mentionnés par le MG à la question ouverte, ont été : un score pronostique : le score de Framingham (n = 9) [119], et cinq scores diagnostiques : l'échelle d'Epworth (n = 12) [120], le test de l'horloge (n = 14) [121], l'échelle IADL (n = 8) [122], des tests de motilité: le "Get up and go" test (n = 6) [123] et le test d'Ottawa (n = 7) [124]. Cependant, parmi les MG qui ont utilisés les scores, plus d'un tiers considère que les scores ne sont pas utiles. Selon la fréquence d'utilisation déclarée, les scores graduant la sévérité d'une maladie (MMSE et Hamilton) sont les plus fréquemment utilisés (59% des MG en moyenne), les scores permettant de diagnostiquer une addiction (fagerström , DETA/Cage) sont utilisés par 50% des médecins alors que les scores conditionnant la mise en place d'un traitement spécifique (Mc Isaac, SCORE ostéoporose, CHADS 2) sont utilisés par seulement 30% des MG.

	Utilisés					Non utilisés		
	n (%)	Systématiquement	Au cas par cas	Seulement si j'ai le temps	rarement	n (%)	Je ne l'utilise pas	Je ne connais pas ce score
SCORES PRONOSTIQUES								
CHADS2	74 (28)	13 (5)	27 (10)	6 (2)	28 (10)	194 (72)	61 (22)	133(50)
SCORES DIAGNOSTIQUES								
MMSE	251 (95)	39 (14)	149 (55)	30 (11)	33 (12)	17 (6)	17 (6)	0
FAGERSTROM	240 (90)	50 (19)	121 (45)	28 (10)	41 (15)	28 (10)	23 (9)	5 (2)
HAMILTON	174 (65)	15 (6)	84 (31)	23 (9)	52 (19)	94 (65)	88 (32)	6 (2)
MAC ISAAC	163 (61)	58 (21)	71 (26)	8 (3)	26 (10)	105 (39)	53 (20)	52 (19)
DETA	121 (45)	4 (1)	56 (21)	12 (5)	49 (18)	147 (55)	80 (30)	67 (25)
SCORE ostéoporose	89 (33)	6 (2)	34 (13)	13 (5)	36 (13)	179 (67)	99 (36)	80 (30)

Tableau 1: Fréquence d'utilisation des scores par les médecins généralistes

- L'échelle d'utilité : seuls les médecins déclarant utiliser les scores ont répondu à cette question. les tests les plus couramment utilisés n'ont pas toujours été considérés comme les plus utiles. MMSE est largement utilisé et considéré comme très utile par 82% des répondeurs (n = 221). D'autre part, l'utilité des scores tels que Fagerström (n = 148), Mac ISAAC (n = 137) et CHADS2 (n = 135) a été acceptée par environ la moitié des médecins généralistes (55%, 51% et 50%, respectivement). HAMILTON (n = 126) et DETA / CAGE (n = 113) ont été considérés comme encore moins utiles, tandis que SCORE (n = 73) était le plus faible du groupe nominal (47%, 42% et 27%, respectivement).

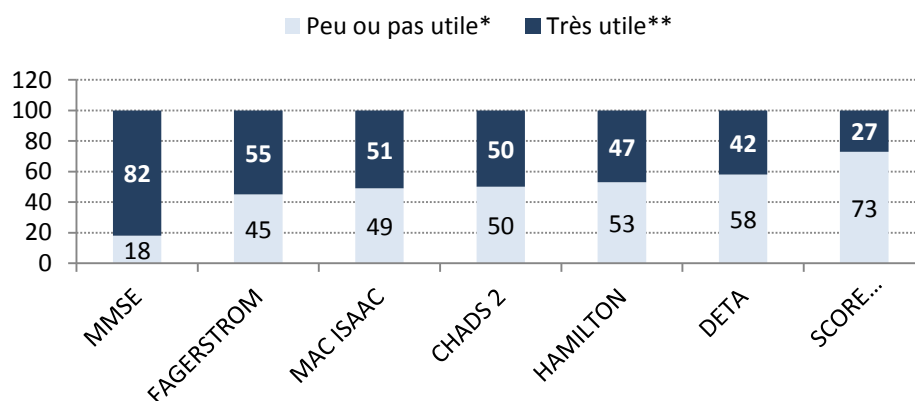


Figure 1 : Distribution des réponses en pourcentage selon l'utilité des scores chez les utilisateurs

- Contexte d'utilisation : seuls les MG qui ont utilisés des scores prédictifs ont répondu à la question sur le contexte d'utilisation. Parmi les items proposés, l'âge des patients et le diagnostic incertain ont été les deux éléments les plus couramment cités suggérant une utilisation ciblée et adaptée du score.

	Utilisé dans ce contexte n (%)	Au cas par cas n (%)	Systématiquement n (%)	Rarement / Si j'ai le temps n (%)
Patient age >65 ans	264 (98)	207 (77)	16 (6)	41 (15)
Diagnostic incertain	258 (96)	168 (63)	61 (23)	29 (11)
Traitement incertain	247 (92)	139 (52)	43 (16)	57 (21)
Fait partie des recommandations médicales	221 (83)	90 (34)	16 (6)	115 (43)

Tableau 2: Distribution des réponses selon le contexte d'utilisation parmi les médecins utilisateurs, n= 268

3.3.2. *Etude qualitative:*

Participation et caractéristiques des MG : Vingt-trois (23) MG ont participé aux trois groupes de discussion. Ces médecins étaient comparables à ceux de l'étude quantitative sur les variables âge, sexe mais pas sur les variables lieu d'exercice, leur pratique étant plus particulièrement urbaine ou sub urbaine. Les FG ont confirmé le choix des scores effectué pour l'étude quantitative : MMSE, Fagerström, Hamilton, DETA/ Cage et MacIsaac ont été les scores les plus cités au cours des groupes de discussion.

Approche personnelle et professionnelle des scores prédictifs comme instruments dans la pratique générale: besoin d'outils pour la pratique médicale. La multidisciplinarité des connaissances, la diversité des relations praticiens / patients et la variabilité des expériences professionnelles (rural, urbain ...) favorise la subjectivité des praticiens vis-à-vis de leur pratique. Cependant, le besoin de communication entre les professionnels, ainsi que le besoin de données comparatives, nécessite un langage commun que les scores peuvent offrir. Les médecins généralistes doivent utiliser toutes les informations disponibles, tels que les connaissances cliniques et des scores prédictifs, pour obtenir une prise en charge appropriée et synthétique de leurs patients («Traiter un patient par des scores est à l'opposé de la pratique de

médecine générale. Nous ne pouvons pas fonctionner de cette façon systématiquement, mais il serait insensé de faire sans, ce qui revient à nier les scores qui sont pratiques et qui ont un impact. " ; " La médecine générale aurait besoin des choses objectives : c'est ce que les patients nous reprochent parfois »).

Contexte d'utilisation en pratique : en France et dans la plupart des pays, les médecins généralistes représentent la première ligne dans les soins au patient. Des scores prédictifs peuvent être utiles pour envoyer leur patient vers un spécialiste avec un outil correspondant bien compris de tous: le MMS pour le gériatre ("Quand je parle d'un patient à un neurologue ou un neuro-gériatrie de consultation, je ne veux pas avoir l'air stupide, de fait j'utilise un MMS. ", " les résultats du MMS rassurent les patients les plus âgés de leur mémoire. "), CHADS2 pour le cardiologue. Ils sont également utilisés dans la prise de décision thérapeutique, dans le cadre d'une approche préventive et, éventuellement, pour rassurer le patient (ex :MMS) .

Obstacles à l'utilisation en routine du risque-score : certains scores sont connus pour influencer la pratique générale, mais il ya encore des obstacles à leur utilisation. Certains médecins généralistes expliquent que les scores peuvent être vécus comme une intrusion dans la consultation («Discuter avec vos patients peut être utile que l'utilisation d'un score, qui est très impersonnel."; "Dans le traitement d'une dépression, la relation praticien / patient est très important, afin que nous puissions ne pas polluer la consultation avec une échelle, vous perdez en efficacité. "). Ils peuvent être intégrés dans le questionnaire, mais ils la rendent moins naturel et allongent la consultation («Y at-il un réel avantage à les utiliser si l'on considère le temps perdu à le faire"). En conséquence, une nouvelle consultation dédiée à la réalisation du score peut être nécessaire. En outre, le côté technique peut aussi être un obstacle à l'utilisation, en particulier en matière d'accessibilité. D'autres obstacles concernent le risque potentiel médical sur le traitement et il peut y avoir aussi un manque de précision des scores de risque car ils sont développés dans différentes populations ("En France, il y a un manque d'enquêtes au sujet des valeurs qui correspondent à la population.")

Suggestions pour améliorer l'utilisation des scores prédictifs : les médecins généralistes ont convenu que les scores pouvaient avoir un intérêt dans leur pratique quotidienne. Cependant, certaines améliorations pourraient améliorer leur utilisation

("le but du score doit être facile à comprendre."; "Il doit être court , pas trop d'items."). Les médecins généralistes ont par ailleurs besoin d'avoir une véritable évaluation de l'impact des scores sur la gestion de la santé (« *Ce doit être pour l'intérêt du patient. Tout ce qui est dans l'intérêt du patient doit être validé.* »). Le résultat du score doit être reproductible avec fiabilité, facile à utiliser, et utile pour formuler des recommandations appropriées pour les décisions thérapeutiques.

3.4 Discussion

Cette étude a décrit pour la première fois en France comment les scores prédictifs sont utilisés par les médecins généralistes. Cette approche a été basée sur le score et non pas sur une maladie en particulier comme dans d'autres études [105,125] ce qui a permis une analyse plus globale de leur utilisation. L'analyse des groupes de discussion a confirmé les résultats quantitatifs quant à l'approche des médecins généralistes français vis-à-vis des scores prédictifs. En outre, les résultats de l'analyse qualitative ont fourni de nouveaux éléments sur les raisons spécifiques expliquant le décalage entre l'utilisation théorique et l'utilisation pratique des scores. Dans cette étude, les médecins généralistes ont considéré la plupart des scores comme «utile» quand cela leur a été demandé et quel que soit le score. Cependant, des différences entre scores ont été observées. Bien que les médecins s'accordent pour dire que il y a un besoin d'outils en pratique médicale permettant une communication standardisée entre les professionnels et de disposer de données comparatives, il y a de nombreuses limites à l'acceptation et l'utilisation de scores prédictifs. Le choix des scores n'ayant pas été basé sur un choix individuel pouvant biaiser la discussion mais sur la littérature et les guides de recommandations, il est donc possible de penser que ce sont les plus utilisés.

L'écart en termes de réponses entre le niveau élevé d'utilisation qui a été initialement déclarée, et le niveau réel d'utilisation de chaque test met en évidence le manque de cohérence entre la connaissance globale des scores prédictifs et la contribution de chacun d'eux à la pratique médicale. En outre, les tests les plus couramment utilisés n'ont pas toujours été considérés comme les plus utiles. L'étude qualitative a renforcé l'idée que certains médecins généralistes préfèrent se fier à leur jugement clinique propre [126] et n'utilisent que certains items pour renforcer leur estimation

clinique implicite sur une probabilité prédite. Comme évoqué dans une étude effectuée auprès de médecins généralistes allemands, la différenciation entre le score de risque et l'évaluation des risques n'était pas significative [105]. Les médecins généralistes préfèrent se fier à leur jugement clinique dans la gestion du patient [126]. Cependant, des études ont montré que la capacité des médecins de famille à estimer le risque d'une maladie est moins fiable que celle des scores de prédiction, malgré la précision modérée de ces outils [127]. D'autres obstacles ont été mentionnés dans les groupes de discussion dont le manque de précision des scores prédictifs souvent développés en dehors du médecin et du patient en particulier et qui peuvent conduire à des biais [128].

Les stratégies éducatives peuvent permettre aux praticiens de reconnaître la valeur et la pertinence des scores prédictifs. Une étude a montré que l'exécution des tâches correspondant à l'application des règles consécutives aux scores était inférieure à celle découlant des connaissances cliniques implicites [129]. En France, l'enseignement universitaire comprend des cours de statistiques au début de l'enseignement médical et des scores prédictifs font partie des recommandations officielles françaises. Ceci peut expliquer le taux élevé de répondants utilisateurs tel que mentionné précédemment. Toutefois, les cours ne sont pas enseignés par les médecins généralistes ce qui peut être un obstacle au succès de leur intégration pratique. Dans un livre datant de 2003, mettant en évidence les processus de pensée et des outils impliqués dans la recherche du diagnostic [130], AF Junod cite l'échec de l'enseignement des outils de diagnostic tels que les scores cliniques. Si le concept des scores échoue en raison de l'inclusion d'une plus grande quantité de statistiques lors de l'éducation médicale, les scores cliniques resteront toujours une question de spécialistes. Dans notre échantillon, l'utilisation de scores cliniques était indépendante de l'âge ou le sexe. L'expérience professionnelle est en principe corrélée avec l'âge, ce qu'il l'exclut donc comme un facteur déterminant et renforce la formation comme un facteur important pour une utilisation de scores. Cependant, le profil clinique des utilisateurs de score n'est pas connu. Aucune autre enquête française effectuée chez les médecins généralistes n'a été réalisée nous permettant de renforcer le lien entre le niveau de formation des médecins généralistes et leur intérêt pour les scores [131], et qui peut expliquer l'utilisation importante du MMSE

dans notre étude compte tenu que son utilisation est enseignée au tout début de la formation médicale.

L'utilisation de score prédictif dépend du nombre et de la qualité des items. Ainsi que cela été illustré dans cette étude, le MMSE est en effet facile à réaliser et a montré toute sa capacité dans l'identification des troubles cognitifs [132], alors que le test de Hamilton est moins utilisé car il est consommateur de temps ou inutile car certains éléments qui le composent peuvent être intuitivement inclus dans toute consultation pour le dépistage d'un trouble dépressif chez un patient. Aujourd'hui, de nombreux sites Web proposent des outils en ligne pour le calcul des scores [133-135], mais la limite des scores liée au fait qu'ils ne soient qu'un "nombre" peut constituer un obstacle pour certains médecins généralistes [130], estimant que les scores ne tiennent pas compte de l'état physiologique mécanisme par lequel les systèmes ont défailli. Cela peut réduire la sensibilité du score et rendre la démarche intellectuelle relative à la prédiction du risque individuel plus difficile. Une étude récente [136] a conclu que les études de validation et d'impact si elles étaient bien connues du médecin, pouvaient améliorer la mise en application des scores dans la pratique clinique quotidienne.

Les deux parties de la présente étude, quantitative et qualitative, ont révélé que l'âge du patient était un facteur clé pour l'utilisation par les médecins généralistes à des scores. Parce que les situations complexes augmentent avec l'âge, du fait de la maladie, de la médication et d'un contexte sociale dégradé, la prise en charge médicale devient plus difficiles [40]. Avec une population de plus en plus vieillissante dans les pays développés, les médecins généralistes doivent élaborer des stratégies spécifiques pour répondre au contexte des pathologies multiples touchant les personnes âgées. Les scores peuvent apporter un soutien non négligeable à cette démarche. La plupart des scores cités sont des scores diagnostiques (MMSE), sauf le score de CHADS qui est pronostique, et ont des implications fortes dans la prise en charge gériatrique ce qui conforte cette utilisation dans le champ de la gériatrie.

Avantages et limites de l'étude : Un taux de participation de 33% correspond aux taux habituellement rencontrés dans la plupart des enquêtes menées en médecine générale [138,139]. Un biais de sélection peut provenir du fait que les médecins généralistes participant à cette étude peuvent être davantage préoccupés par les

scores prédictifs que les non-participants et leurs pratiques différentes en conséquence. Une limitation peut aussi avoir été introduite en offrant principalement des questions fermées . Certains médecins généralistes ont fait spontanément des commentaires soulignant une opinion sur les scores cliniques confirmée plus tard dans les groupes de discussion. L'évaluation de la connaissance des médecins généralistes a été principalement effectuée par «oui ou non » aux questions. Aussi, les informations qui en résultent doivent être analysées avec une certaine prudence car aucune étude de validation n'a été faite pour apprécier la véracité de la connaissance déclarée. Toutefois, les groupes de discussion ont apporté des informations qui ont permises d'élucider ou confirmer certains résultats de l'enquête. Enfin, l'enquête ne présente pas de données sur le diagnostic (et de l'adéquation du traitement selon le diagnostic), ni sur l'opinion des patients. Le taux élevé d'utilisation de score déclaré dans l'étude quantitative peut être le résultat de médecins motivés et spécialement formés en la matière que sont les médecins du réseau Sentinelles. Toutefois, cette tendance a été confirmée par le groupe de discussion composé de jeunes médecins généralistes indépendants du réseau Sentinelles. Cela permet de penser que le taux élevé d'utilisation peut également résulter de la politique et de l'enseignement universitaires effectués pour les soins de santé en France [140].

4- Objectifs du travail

Partant de l'expérience des scores de Framingham et Chads, l'objectif de ce travail est d'établir un score de risque non limité à la pathologie cardio vasculaire mais capable de prédire la survenue d'un événement morbide quel qu'il soit. Ce score serait appelé indicateur de vieillissement.

La construction d'un indicateur de vieillissement nécessite avant tout une réflexion approfondie sur les objectifs qui la motivent. Dans l'optique d'un outil simple et utilisable en médecine courante, une approche multi variée pourrait convenir dans la mesure d'une utilisation en conformité avec les conditions de validité des modèles

utilisés. Les simples améliorations apportées au modèle régressif montrent qu'elles peuvent suffire à une appréciation plus conforme du champ de mesure. D'autres améliorations peuvent être envisagées tout en restant dans le même domaine d'application.

L'étude des scores type Framingham ou Chads est intéressante car elle met en parallèle deux conceptions possibles pour la construction d'un score : une conception généraliste avec un grand champ d'étude pour un problème global mais en acceptation de l'incertitude liée au risque d'erreur , ou, une conception ciblée avec un risque d'erreur minimisé mais un champ d'application plus restreint , et ce, en n'utilisant que quelques variables facilement accessibles à une pratique courante.

Aussi, partant des données de la littérature et des constatations précédentes découlant de l'étude des scores de Framingham et de Chads, ainsi que de l'étude auprès des médecins généralistes pour comprendre les possibilités d'intégration des scores cliniques dans une pratique de médecine, un modèle mathématique prédictif de l'accélération ou non du vieillissement individuel par rapport à un standard sensé vieillir normalement non limité est proposé . L'objectif d'un indicateur de vieillissement préventif serait de quantifier sous une forme concrète, reproductible et compréhensible par le patient, l'impact du mode de vie sur le vieillissement en se servant de critères adaptés au contexte d'utilisation. Dans celui de la médecine générale, première pierre de la prise en charge de la santé [7], il peut s'imposer comme un outil simple et économique permettant de suivre l'évolution de modifications de comportements sur la morbidité et la mortalité tout en restant facile d'accès. En quantifiant par des méthodes scientifiquement validées l'usure réelle du corps, il peut apporter un élément de réflexion au médecin autour d'une prise en charge préventive globale dans le cadre du vieillissement et renforcer sa relation avec le patient.

Le but de ce modèle prédictif est la stratification individuelle du risque. Aussi, l'évaluation de l'apport additionnel des marqueurs choisis inclura des indicateurs reposant à la fois sur les rangs et sur la vraisemblance.

**C-CHAPITRE 2 : CONSTRUCTION D'UN SCORE PRONOSTIC DU VIEILLISSEMENT
ACCESSIBLE A LA MEDECINE GENERALE : CHOIX DES VARIABLES MARQUEURS**

Un score, ou *Clinical Prediction Rule* pour les Anglo-Saxons, a pour but de réduire l'incertitude relative à un diagnostic ou un pronostic par l'utilisation explicite et raisonnée de données cliniques et para-cliniques simples. Il nécessite plusieurs étapes d'élaboration dont la conception déterminera la qualité du score. Ces étapes vont du choix du contexte, des objectifs, des variables et du modèle mathématique. Le contexte et les objectifs ont été largement développés dans l'introduction et la partie I. Le choix des variables et du modèle a fait l'objet d'une réflexion approfondie dans les paragraphes qui suivent.

Deux bases de sélection sont possibles pour le choix de variables marqueurs :

- Une sélection mathématique empirique à partir d'une base de données du domaine concerné
- Une Sélection rationnelle fondée sur l'expertise : données pouvant jouer un rôle, pronostic ou diagnostic, dans l'issue considérée, et cela dans une série rétrospective de patients.

1. Prérequis : marqueurs adaptés à une pratique de médecine générale

L'indicateur de vieillissement proposé dans ce travail a pour application la médecine générale. Aussi, est-il indispensable de le concevoir comme un outil adapté à la pratique quotidienne des médecins généralistes. De nombreuses entrées ont été déjà proposées pour appréhender le vieillissement (cf paragraphe précédent). Afin d'atteindre cet objectif et choisir des variables en conséquence, des prérequis ont été établis pour cibler cette approche.

1.1. Marqueurs accessibles à la médecine générale

Ces variables doivent être faciles à mesurer ou rapidement accessibles lors d'une consultation de médecine générale. En effet, ainsi que cela a été longuement développé dans la première partie, les scores prédictifs sont encore mal perçus par les médecins généralistes même s'ils en conçoivent l'utilité potentielle. Aussi, avec un temps de consultation moyen évalué à seize minutes [141], toute complication pour accéder aux

informations nécessaires au calcul de l'indicateur et susceptible d'entraîner un allongement de la consultation sera un frein à son intégration dans la prise en charge du patient et donc en pratique quotidienne du médecin généraliste.

1.2. Marqueurs économiques

Ces variables ne doivent pas engendrer de coûts supplémentaires pour le médecin généraliste, le patient ou l'assurance maladie. Pour le médecin généraliste, le coût s'exprimera par l'achat d'un matériel spécial pour sa mesure et/ou d'une formation particulière, et par une augmentation du temps passé en consultation. Pour le patient, ce coût sera lié à la réalisation d'examens supplémentaires. Enfin, pour l'assurance maladie par un accroissement des dépenses de santé lié à la consommation de soins remboursés.

1.3. Marqueurs universels dans le temps et l'espace

Ces variables doivent pouvoir être suivies dans le temps. Dans l'hypothèse d'un indicateur servant à tout âge de la vie et capable d'apporter une preuve d'efficacité à la prise en charge à titre individuel, il est nécessaire de pouvoir répéter la mesure de ces variables dans des conditions similaires afin de limiter l'impact des biais de mesure sur la valeur de l'indicateur. L'indicateur de vieillissement est un outil prédictif impliquant une prise en charge médicale. Aussi, les risques d'erreur doivent être limités au maximum. Cette condition doit être vérifiée pour un même investigateur, le praticien en l'occurrence, et également entre investigateurs différents.

Par ailleurs, sa pertinence devra être valide quelle que soit la population étudiée.

Enfin, les marqueurs devront avoir des limites de validité documentées et incontestables en l'occurrence pour les valeurs qualifiant un état moyen normal.

2. Données sources compatibles avec la construction de ce score

Les données ayant servi de base à ce travail proviennent du CETAF (Centre Technique d'Appui et de Formation des Centre d'Examen de Santé) [142] et ses CES (Centres d'Examens de Santé).

2.1. Le CETAF et les CES

Le CETAF est une association privée à but non lucratif (loi du 1er juillet 1901), administrée par un conseil ayant des représentants de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et de l'Union de Caisses-Centre de médecine préventive, et, des membres actifs représentant les CES. Le CETAF assure la déclinaison opérationnelle des orientations stratégiques pour les CES selon une convention d'objectifs et de gestion (COG) signée entre l'Etat et la CNAMTS.

91 CES sont répartis sur l'ensemble du territoire français. Ils proposent aux assurés sociaux âgés de 20 à 75 ans, soit plus de 80% de la population française, la réalisation d'un examen de santé gratuit complet. En France, le remboursement des soins médicaux, chirurgicaux hospitaliers ou non est pris en charge par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS). 85% (19) de la population française bénéficie de ce régime, les 15% restants dépendant d'autres régimes spéciaux. Dans le cadre de sa politique de prévention, la CNAMTS met à disposition des bénéficiaires français 91 centres d'examens de santé (CES) répartis sur l'ensemble du territoire où ils peuvent gratuitement avoir un examen médical. Cet examen est réalisé sur la base du volontariat mais après incitation par courrier envoyé aux assurés sociaux sélectionnés par un sondage aléatoire dans chaque département. En moyenne, 600 000 personnes bénéficient de cet examen chaque année avec une répartition homogène par département tenant compte la population de chaque département.

2.2. L'examen de santé réalisé dans un CES

L'examen de santé est réalisé de façon standardisée par un médecin généraliste dans chaque centre. L'examen ne comprend aucune intervention technique autre qu'un prélèvement biologique systématique, le reste relevant de l'examen médical complet et exhaustif dans l'ensemble des champs cliniques. Un examen respiratoire spirométrique et une radiographie sont éventuellement réalisés au cas par cas. Une soixantaine de données sont ainsi recueillies. Elles comprennent des informations administratives (lieu de l'examen, jour, année), sociales (précarité, mode de vie, niveau d'étude et professionnel) et médicale (consommation médicamenteuse, pathologies en cours).

2.3. La base de données RAIDES

Les informations recueillies lors de l'examen de santé sont ensuite stockées dans la base de données RAIDE gérée par le CETAF. Leur saisie est effectuée en temps réel. Ces données sont anonymes et aucune clé de chaînage ne permet d'identifier une consultation d'une autre pour un même patient. Les redondances restent cependant marginales. Elles ont été estimées à 0,8% et ne sont donc pas prises en compte dans l'analyse de la base de données.

Seules les données fournies par les CES de Bordeaux , Lille, Marseille , Paris, et Strasbourg ont été utilisées compte tenu de l'homogénéité des méthodes de mesure de ces centres , homogénéité non contrôlée dans les autres CES.

Le caractère urbain ou rural des populations testées n'a pu être mis en évidence. Chaque CES recrute sur la base des affiliés à la Caisse d'assurance maladie d'un bassin de population, tout ou partie d'un département selon les régions françaises, pouvant concerner tout type de population de ce bassin : rural, semi- rural, urbain, cet item n'étant pas renseigné dans la base RAIDE.

3. Première approche : sélection rationnelle des marqueurs basée sur l'expertise : approche opérationnelle basée sur une revue de la littérature

Les médecins généralistes ont à disposition un nombre important d'informations et de connaissances sur les changements physiologiques, psychologiques, et les aptitudes du corps à appréhender le temps. Recenser des marqueurs du vieillissement revient à déterminer au niveau individuel l'ensemble des paramètres caractérisant le changement au cours du temps indépendamment de tout facteur confondant. Ces paramètres peuvent être quantitatifs ou qualitatifs. Ils sont le support à l'établissement d'un référentiel absolu qui servira ensuite de base comparative à la définition des variations du vieillissement. Ces marqueurs doivent par ailleurs être intégrable à une pratique de médecine générale selon les pré-requis définis aux chapitres précédents. Aussi, la connaissance approfondie des qualités de certaines variables grâce à la littérature peut permettre un choix rationnel fondé sur l'expertise.

Partant d'études récentes concernant la définition de la bonne santé [143, 144], du contexte impliquant de prendre en compte la possibilité et la fréquence de réalisation de certains examens lors d'une consultation de médecine générale [145], cinq marqueurs ont été sélectionnés. Cette sélection à priori s'est également fortement inspirée des travaux réalisés avec le Score de Framingham et de Chads. Elle a également pris en compte la valeur du risque de morbidité de chaque variable.

Les marqueurs proposés sont les suivants :

- Indice de masse corporelle et Rapport tour de taille et tour de hanche
- Pression artérielle
- Glycémie
- Cholestérol
- Triglycéride
- Hémoglobine
- L'état dentaire
- L'audition

Ces marqueurs présentent les caractéristiques mathématiques suivantes :

- une évolution linéaire avec l'âge, sous entendant une stabilité de sa mesure au cours du temps à paramètres cliniques et biologiques par ailleurs constants autrement dit en dehors de tout facteur pouvant intervenir pour le modifier.
- une sensibilité constante : la capacité du marqueur à conserver une qualité de mesure ne dépendant pas de l'âge. Certains indicateurs peuvent avoir une capacité à refléter un état normal variable selon l'âge.
- universalité : valables quel que soit le sexe et la population étudiée. Cette condition a été développée dans le chapitre concernant les scores de Chads et Framingham. La capacité prédictive d'un indicateur peut varier en fonction de caractéristiques propres à un type de population.

Par ailleurs, deux autres marqueurs ont été également étudiés en raison de leur implication récemment confirmée dans certains processus morbides.

3.1. L'indice de masse corporelle et le rapport tour de taille et tour de hanche

Il s'agit d'une grandeur inventée par Adolphe Quetelet (1796-1874). Elle estime la corpulence d'une personne. Elle se calcule à partir du poids en kilogramme rapportée au carré de la taille en mètre (kg/m^2). Elle permet de classer les individus en catégories dépendant de tranches de valeur, chacune déterminant une probabilité de morbidité ou mortalité augmentant avec la valeur de l'indice. L'obésité est actuellement définie à partir de cet indice. Une valeur $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ correspond à une accumulation excessive de graisse préjudiciable à la santé directement ou indirectement :

- L'obésité induirait une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation délétère pour les télomères et donc responsable d'une sénescence accrue des cellules [146]
- Des données récentes provenant d'études épidémiologiques et animales montrent que l'accumulation de lipides est préjudiciable à la masse osseuse par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes [147].
- L'obésité est associée à de nombreux troubles chroniques comme les maladies coronariennes dont il peut être un bon prédicteur [148, 149] et certains cancers [150]. Elle serait susceptible de favoriser l'apparition de démence [151].

L'IMC peut être calculé à tous les âges et son caractère probabiliste discriminatoire est fort pour les tranches d'âge inférieures à 50 ans. Au-delà, il diminue étant confondu avec d'autres facteurs [152]. Cependant, il reste un facteur facile à mesurer et au pouvoir discriminant important à tous les âges [153].

De nombreuses études [154] ont mis en évidence toute la valeur concomitante de l'association de la mesure du rapport tour de taille sur tour de hanche (RTH) pour conforter le caractère morbide de l'IMC. L'IMC est un moyen d'évaluation qui ne tient pas compte de la répartition de la masse grasse, dont on connaît l'importance. Il doit donc être complété par le rapport taille sur hanches (RTH) qui permettra d'estimer la distribution androïde ou gynoïde des graisses. L'obésité androïde, également appelée obésité centrale, est affirmée pour un RTH supérieur à 0,85 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Cette obésité androïde, avec accumulation intra-abdominale des graisses, est mesurée par l'augmentation du rapport taille/hanche (RTH). Elle présente un double risque métabolique et cancéreux :

- Le risque métabolique. L'obésité androïde est un marqueur clinique du syndrome X métabolique et est corrélé à l'insulino-résistance. Celle-ci est directement responsable d'un diabète, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance coronaire.
- le risque cancéreux : le risque de cancer du sein est majoré par l'obésité abdominale, facteur de risque constant et important aussi bien en pré- et en post-ménopause, et ce indépendamment des récepteurs. La diminution de la

protéine de transport des hormones sexuelles (sex hormone-binding globulin), l'augmentation de l'œstradiol, l'augmentation de l'insuline et des facteurs de croissance, expliquent ce surcroît de risque et le mauvais pronostic général de ces cancers.

3.2. La pression artérielle

La pression artérielle correspond à la pression exercée par le sang, pompé par le cœur contre les parois des artères. Elle détermine la fonctionnalité du cœur et des vaisseaux et leur capacité à véhiculer le sang source d'énergie selon la demande des différents organes. Elle est mesurée selon un appareillage et des conditions précisées en annexe 2. Elle est définie par deux chiffres : la tension artérielle systolique correspondant au moment où le cœur se contracte et donc où la pression est maximale, et, la tension artérielle diastolique correspondant au relâchement du cœur. Elle est régulée par le système nerveux végétatif pour son fonctionnement et ses adaptations à la vie normale mais échappe à ce système lorsque les conditions cardio-vasculaires sont contrariées par des événements parasites détériorant les conditions de sa stabilité. Aussi, est-elle un marqueur reconnu de l'état corporel [155] avec un rôle prépondérant de la valeur de pression artérielle systolique sur la morbidité [156-159]. Les valeurs standardisées couramment admises [160] pour une tension normale sont ≤ 12 mmHg pour la pression systolique et ≤ 80 pour la pression diastolique sachant que les valeurs optimales en terme de risque sont respectivement de 11,5 et 7,5 mmHg tous sexes confondus [161]. Au-delà de ces valeurs, le risque morbide augmente progressivement [162] atteignant un plateau à partir de 14 mmHg pour la pression systolique, valeur à partir de laquelle le diagnostic d'hypertension est déclaré. La mesure de la tension artérielle peut se faire à tous les âges de la vie. Elle est un des éléments fondamentaux de l'examen clinique en médecine générale, les maladies cardio-vasculaires étant la première cause de mortalité et l'hypertension l'un de ces principaux facteurs de risque.

3.3. La glycémie

Il s'agit de la concentration de glucose dans le sang, ou plus exactement dans le plasma sanguin. Elle est mesurée en général en gramme de glucose par litre de sang, ou en millimoles de glucose par litre de sang. La régulation de la glycémie met en œuvre des hormones (insuline, glucagon) ainsi que divers organes (pancréas, foie, rein).

Le glucose est une molécule polaire (grâce à ses groupements alcool), donc soluble dans l'eau. Il est directement assimilable par l'organisme, dont c'est un carburant essentiel, notamment pour le cerveau qui en est totalement dépendant (60% du glucose circulant est consommé par le cerveau) puisque toute insuffisance prolongée de glucose peut entraîner un coma. Le muscle a également besoin d'une énergie fournie par le glucose notamment au cours d'un effort soit par consommation directe à partir du glucose circulant soit en puisant dans ses réserves de glycogène. Enfin, il est indispensable au métabolisme cellulaire quel qu'il soit.

La stabilité de ses taux dans des limites de normalité est indispensable, la maladie diabétique et ses nombreuses conséquences étant les témoins les plus flagrants des effets morbides liés à sa dysrégulation et déjà maintes fois étudiés [163]. Aussi, constitue-t-il un marqueur prédictif de morbidité intéressant [164,165].

3.4. Le cholestérol et les triglycérides

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. Quatre transporteurs assurent la diffusion dans l'organisme de cette molécule hydrophobe : les lipoprotéines de haute densité (HDL), de basse densité (LDL) et de très haute densité (VLDL) ainsi que les chylomicrons. Sa mesure fait habituellement apparaître le cholestérol total, le HDL cholestérol et le LDL cholestérol.

Les triglycérides sont des glycérides dans lesquels les trois groupements hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. Ils sont le constituant principal de l'huile végétale et des graisses animales.

L'intervention de ces deux molécules dans le processus de santé est double :

- Le cholestérol : composant majeur des membranes cellulaires contribuant à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides (formant la bicouche de la membrane). Il rigidifie la membrane car il empêche sa gélification en évitant la cristallisation des acides gras, et diminue la perméabilité membranaire aux molécules hydrosolubles. Il a un rôle de « tampon thermique » : à 37°, il limite le mouvement des phospholipides, donc la fluidité membranaire diminue ; à des températures plus basses, il empêche l'entassement des phospholipides. Dans la membrane, il permet la formation de radeaux lipidiques, zone essentielle à l'ancrage de protéines fonctionnelles. Dans les neurones, il permet la synthèse des neurotransmetteurs par exocytose et donc la propagation de l'influx nerveux. Cependant, des taux importants de LDL cholestérol au-delà des valeurs normales conduiraient au dépôt de cholestérol sur les parois des artères sous forme de plaque d'athérome, ce qui pourrait accroître le risque de maladies cardiovasculaires. Des taux anormalement bas de HDL cholestérol seraient également à l'origine de troubles cardio-vasculaires [166].
- Les triglycérides : Leur rôle est fondamental en tant que réserve énergétique (énergie grâce aux acides gras, réserve grâce au glycérol). Les triglycérides sont hydrolysables ce qui permet donc aux acides gras d'être libérés à cette fin. Mais, une hypertriglycéridémie soit des taux sanguins de triglycérides trop importantes (cf annexe 2) favorise la survenue des maladies cardio-vasculaires en contribuant au dépôt d'athérome sur les parois des principaux axes artériels et dans les vaisseaux coronariens. Cependant, si on prend en compte les autres anomalies du bilan lipidique (dont le taux de LDL-cholestérol dans le sang), la corrélation n'est plus retrouvée. L'augmentation du risque cardiaque est donc plus en rapport avec les anomalies du taux de cholestérol qu'avec celui des triglycérides. Bien que celui-ci ne soit pas négligeable [167-169], ce rôle a été conforté dans la validation des scores prédictifs de risque d'atteinte cardio-vasculaire.

3.5. L'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine de structure quaternaire, dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain. L'hémoglobine se trouve essentiellement à l'intérieur des globules rouges du sang. L'oxygène se fixe sur l'hémoglobine par l'intermédiaire d'un ion fer. Sa variation à partir de valeurs standard va définir l'état anémique et elle intervient dans la quantification de la saturation en oxygène, élément indispensable au suivi de la fonction ventilatoire [170,171]. Chez les plus de 65 ans, ses variations en deçà des normes sont fortement associées à une augmentation de la mortalité en faisant un marqueur de morbidité important [172,173].

3.6. L'état dentaire

L'état bucco-dentaire est caractérisé par le nombre de dents du sujet, leur état et l'état du parodonte (os, gencive, cément). Si les relations entre l'état bucco-dentaire et l'état de santé des patients sont bien connues, notamment dans les pathologies telles que l'endocardite, le diabète ou encore en chirurgie orthopédique, le lien direct avec d'autres pathologies ou avec l'espérance de vie reste encore à explorer.

Depuis quelques années, des équipes s'intéressent à l'influence de l'état dentaire sur les pathologies artérielles. Des études ont établi l'existence d'une corrélation entre l'état bucco-dentaire et des pathologies aortiques telles que l'athérosclérose ou les lésions coronaires [174-178]. D'autres études ont également montré une corrélation entre le nombre de dents malades ou l'état bucco-dentaire et l'espérance de vie du sujet [179,180]. Néanmoins, le lien direct entre l'état bucco-dentaire et ces pathologies restent encore à démontrer, même si une relation entre les deux semble indéniable.

3.7. L'audition

L'audition résulte d'un mécanisme complexe dépendant de l'oreille externe, de l'oreille moyenne, de l'oreille interne et des centres auditifs du cerveau. Elle

correspond à la transformation d'une vibration aérienne en un signal nerveux interprété par le cerveau au niveau du thalamus auditif ou corps genouillé médian pour atteindre finalement l'aire auditive située dans un sillon du lobe temporal du cerveau.

La mesure de l'audition nécessite un contexte spécialisé et s'apprécie par la mesure des sons perçus de façon uni ou bilatérale. L'unité de mesure est donc la fréquence (grave-aigu), exprimée en Hertz (Hz), et l'intensité, mesurée en *décibels* (dB).

Même si la perte auditive peut commencer jeune (18 ans), la majorité des pertes auditives commencent vers l'âge de 40 ans. Elles sont en principe liées à une dégénérescence neuronale au niveau de la cochlée. Cependant, leur impact sensoriel peut n'être perçu que beaucoup plus tardivement et limiter les possibilités de dépistage à un stade précoce [181]. L'augmentation de l'espérance de vie associée à une augmentation de l'incidence des troubles auditifs interroge donc sur leur impact dans la vie quotidienne [182.] mais également sur le processus de vieillissement [183].

4. Deuxième approche : sélection des marqueurs utilisant des variables ayant des valeurs comprises dans des limites de normalité

Définir un score de morbidité pour le corps humain à partir de paramètres mesurés sur ce dernier est un enjeu complexe du fait de la multitude de marqueurs possibles et de la forte interaction existante entre la plupart de ces paramètres. Les connaissances scientifiques dans le domaine médical ayant considérablement évolué grâce à la diffusion des informations, l'approche littéraire précédemment proposée reste empirique. Elle est basée sur un arbitrage subjectif influencé par les résultats de nombreuses études sur certains facteurs de risque de morbidité et/ou mortalité susceptibles d'intervenir sur une accélération du vieillissement.

Le choix de variables marqueurs proposé dans le chapitre précédent reste cependant une approche unilatérale qui ne prend pas en compte les liens entre ces variables et leur intervention concomitante sur le processus de vieillissement.

Aussi, afin de conforter notre choix, il a semblé important de proposer une autre méthode sélective à même de mesurer cette dimension. Ce choix a été en partie déterminé par la base de données source qui a servi à ce travail et dont les caractéristiques sont largement expliquées dans le chapitre 1.2.

4.1. Méthode

Un modèle de régression linéaire a été choisi pour caractériser le lien entre les variables. La motivation de ce choix est détaillée dans le chapitre 2.3.

Le modèle de régression linéaire utilisé pour le choix des variables est le suivant:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon$$

Les notations suivantes ont été adoptées :

- Y désigne l'âge réel ou chronologique d'un individu : cette notation renvoie au fait que Y sera une variable à expliquer ou à prédire
- X_1, \dots, X_p variables « biologiques » (par exemple, X_1 = IMC, indice de masse corporelle) : ce sont les variables explicatives ou régresseurs
- Γ_p la matrice des variances-covariances du vecteur colonne p-dimensionnel

Une première étape de la modélisation consiste à régresser linéairement la variable âge Y sur les variables biologiques X_1, \dots, X_p au sein d'une population de référence supposée vieillir normalement

$$(1) \quad Y = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon = X^T \beta + \varepsilon$$

où $X = (X_1, \dots, X_p)^T$ (le « Γ » en exposant désigne la transposition). Il s'agit de la matrice carrée de taille p dont le terme général $\Gamma_p(i, j)$ est la covariance entre X_i et X_j ,

$\Gamma_p(i, i)$ étant la variance de X_i . Pour simplifier mais sans aucune perte de généralité, ces variables ont été supposées centrées.

et où le résidu ε (nécessairement centré) est non linéairement corrélé avec le vecteur $X = (X_1, \dots, X_p)^T$. Les coefficients β sont une solution du système linéaire

$$(2) \quad \Gamma_p \beta = b$$

où $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ et $b = (\text{cov}(Y, X_1), \dots, \text{cov}(Y, X_p))^T$.

La sélection des variables a été effectuée selon un processus pas à pas ascendant à partir du modèle régressif linéaire. Toutes les variables quantitatives présentes dans la base de données RAIDE ont été testées selon cet algorithme. La capacité de chaque variable à intervenir dans le vieillissement en association avec les autres a été évaluée par la variance expliquée en considérant un seuil de significativité inférieur à 5% et la variation du pourcentage de variance expliquée (mesurée par le R^2 ajusté) supérieure à 1% lors de l'introduction de chaque variable dans le modèle.

Pour rappel :

$$(3) \quad \text{Var}(Y) = \text{Var}(X^T \beta) + \text{Var}(\varepsilon) \text{ avec } \text{Var}(X^T \beta) = \beta^T \Gamma_p \beta$$

Avec le coefficient de détermination ou R^2 étant le rapport $\frac{\text{Var}(X^T \beta)}{\text{Var}(Y)}$ et qu'il est le plus souvent exprimé en % : $R^2 \times 100$ % s'interprète donc comme le % de la variance (ou de la variabilité) de Y expliquée par les variables X_1, \dots, X_p .

4.2. Population source

Afin de consolider la méthode, deux échantillons de population provenant de la base de données RAIDE, l'un en 2003 et l'autre en 2005, (cf chapitre C1.2.) ont été étudiés pour le choix de ces variables. Les échantillons ont au préalable été

sélectionnés selon les critères proposés dans le chapitre C3 pour définir une population vieillissant normalement. Ces deux échantillons sont indépendants l'un de l'autre en dehors de très rares cas de doublons comme cela est précisé dans le paragraphe C,1.2.3 .

Partant du principe que l'impact de chaque variable sur le vieillissement normal en présence des autres, sera ainsi connu, ces populations serviront ensuite d'étalon ou gold standard pour évaluer l'impact de tout écart à la normalité d'une variable en facteur de risque accélérateur d'un pronostic morbide.

Compte tenu de l'influence notable du sexe et en conformité avec les processus d'élaboration des scores qui ont inspirés ce travail, les hommes et les femmes ont été traités séparément.

Pour chaque échantillon de la base RAIDE, l'ensemble des variables quantitatives (initiales ou après transformation), cliniques et biologiques, ont été prises en compte. Elles correspondent à : numérations de formule sanguine, bilan hépatique, bilan lipidique, bilan glycémique, bilan rénale, nombre de dents saines, faculté auditives en décibels.

Pour chaque variable, seules les valeurs considérées comme étant dans des limites de normalité validées ont servi pour calculer l'intervention de chacune sur l'âge dans un contexte de vieillissement normal (cf annexe 1).

Tests de validité du modèle

La multicolinéarité entre les variables a été évaluée par une matrice de corrélation des coefficients de pearson.

L'examen des résidus a été réalisé graphiquement par la mesure des résidus contre valeurs estimées (« Residual vs fitted value ») l'histogramme de distribution des résidus, le graphe quantile-quantile (« Normal Q-Q »), un graphique de leverage (« Residuals vs leverage », un graphique contre distance de cook (« Distance of Cook ») pour détecter les valeurs atypiques, mesurer l'influence de points particuliers et vérifier la normalité de distribution des résidus.

4.3. Résultats

Les échantillons de population correspondent à des échantillons de population témoin sélectionnés parmi les données de la base RAIDE pour les années 2003 et 2005. Leur taille est de 1876 personnes en 2003 et de 1241 en 2005.

a. Variables sélectionnées selon ce modèle

Le processus de sélection précédemment décrit a retenu les variables quantitatives suivantes quel que soit le sexe: tension artérielle systolique (TAS), cholestérolémie, triglycéridémie, hémoglobinémie, volume globulaire moyen, indice de masse corporelle (IMC), rapport tour de taille –tour de hanche (RTH). Cette sélection a été valable pour les deux échantillons de population.

La description des variables, pour chaque échantillon, est présentée en annexe 2 :

- La variable expliquée du modèle est l'âge chronologique : les âges s'échelonnent entre 25 ans pour la valeur minimale à 74, 76 ou 79 ans pour les valeurs maximales. L'âge moyen pour chaque échantillon quel que soit le sexe varie entre 44,5 et 45 ans sans différence significative entre échantillons. Les distributions des âges s'approchent pour chaque échantillon d'une loi normale centrée sur la moyenne mais avec des pics de fréquence pour certaines valeurs d'âge prépondérants aux âges inférieurs à 40 ans.
- Les variables sélectionnées selon la méthode précédemment décrite sont également présentées en annexe 1 : pour l'ensemble des variables tout échantillon confondu, les valeurs restent dans des limites de normalité habituellement admises. Les valeurs moyennes pour chacune ne montrent pas de différence significativement remarquable d'un échantillon à l'autre. Les distributions des valeurs. Les distributions suivent une loi plus ou moins normale selon les variables avec des pics de fréquences pour certaines valeurs notamment pour les variables TAS et IMC.

Le lien entre chaque variable a été exprimé par la matrice des coefficients de corrélation (annexe 3) Elle représente la liaison entre les variables prises deux à deux et a été calculée pour chaque échantillon prenant en compte l'âge chronologique. Les coefficients de corrélation de pearson ont des valeurs comprises entre 0.01 en valeur absolue et 0.38, les variables globalement les plus liées étant IMC et RTH, TAS et âge chronologique, cholestérolémie et triglycéridémie.

b. variance expliquée :

La variance expliquée résiduelle (R) et la variance expliquée résiduelle au carré (R^2) pour chaque sexe sont présentées dans le tableau en annexe 3. Les valeurs obtenues vont de 0.59 à 0.68 pour R et de 0.33 à 0.47 pour R^2 soit des valeurs faibles et variables d'un échantillon à l'autre à paramètres équivalents.

c. Validité du modèle : Analyse des résidus :

L'analyse des résidus a permis de conforter globalement l'hypothèse de normalité. Cependant, quelques observations marginales tendent à fragiliser cette hypothèse (« Normal Q-Q » et « Residuals vs leverage »)

4.4. conclusion

La sélection des variables à partir d'un modèle de régression linéaire confirme en partie le choix à priori (sélection littéraire), effectué dans le chapitre précédent, sur deux échantillons indépendants.

En dépit de leur intérêt en tant que marqueur morbide, les variables « état dentaire » et « audition » n'ont pas été retenues dans le modèle alors que leur rôle dans le processus de vieillissement semble, d'après la littérature actuelle, jouer un rôle non négligeable. Leur mesure en pratique de médecine générale semble inconcevable. En effet, la mise en place d'un indicateur fiable est difficile à mettre en œuvre tant les

pathologies bucco-dentaires ou auditives sont variées et multifactorielles. Leur quantification ne répond pas à des valeurs objectivement chiffrables pour l'état bucco dentaire ou bien sont trop « opérateur dépendant » (nécessité entre autres de spécialistes). Ils seront donc considérés davantage comme des facteurs de risque que comme des marqueurs.

Au contraire, la variable volume globulaire moyen semble jouer un rôle dans l'explication de la variance. Elle est donc incluse comme marqueur et ce d'autant que sa mesure est en général présente sur toutes les numérations formules sanguines, donc accessible même si peu d'information existe quant à un rôle potentiel comme marqueur de vieillissement.

La faible variance expliquée et sa fluctuation d'un échantillon à l'autre laisse perplexe quant à la capacité de ces marqueurs à qualifier le corps humain. Cependant, ces variables ayant fourni le meilleur taux de variance expliquée parmi les variables facilement accessibles en routine de médecine générale testées, elles restent pertinentes. La plupart sont déjà intégrées dans des scores (Chads, Framingham) pour leur valeur prédictive d'événements cardio-vasculaires qui restent actuellement les plus fréquents au cours du vieillissement.

En conséquence, dans le cadre de ce travail, le modèle sera construit autour de celles-ci, l'objectif étant dans un premier temps de proposer une méthode de calcul. L'absence de corrélation significative entre les variables ainsi qu'une assez bonne adéquation des résidus aux hypothèses du modèle, renforcent l'intégration de ces variables dans le modèle ultérieurement proposé.

**D-CHAPITRE 3 : CONSTRUCTION D'UN INDICATEUR DE VIEILLISSEMENT :
CHOIX DE LA POPULATION TEMOIN**

1. Hypothèses de départ définissant le choix de la population témoin et la construction du score

a. Hypothèse de linéarité du vieillissement

Partant de l'hypothèse que le vieillissement est inéluctable et évolue dans le temps selon un processus linéaire fini [184] représenté par l'âge chronologique, l'objectif de ce travail est de le quantifier.

Depuis une dizaine d'années, les travaux effectués sur le vieillissement s'orientent plus particulièrement sur le développement d'un outil destiné à mesurer la fragilité chez des personnes âgées de plus de 65 ans [48-50]. Or ces travaux, tout en restant intéressants, abordent un aspect limité du vieillissement. Bien que les âges explorés soient plus propices aux investigations de santé publique dans les pays industrialisés, compte tenu de l'évolution de la pyramide des âges, la réflexion sur le vieillissement peut être anticipée et porter sur les âges antérieurs [51,52]. Aussi, a-t-il été intéressant d'élargir le champ de réflexion en proposant un indicateur capable d'anticiper sur les états de fait induits par l'avancée inéluctable du processus de vieillissement et non un outil caractérisant la graduation d'un fait avéré, l'état de santé d'une personne âgée résultant habituellement des effets propres du vieillissement mais également des effets additifs de maladies ou comportements passés.

Pour cela, il a fallu choisir des critères permettant de sélectionner des individus susceptibles de répondre au maximum à cette hypothèse, en l'absence de cohortes existantes couvrant l'ensemble des âges de la vie. Ce travail s'est donc basé sur les données de la littérature mettant en valeur des concepts bien connus d'hygiène de vie sensés réduire au maximum les probabilités de survenue d'événements morbides [185].

b. Hypothèse de standardisation universelle des variables

Cependant, qui vieillit normalement ? Cette question fondamentale n'a pour l'instant pas de réponse [186]. Le vieillissement normal peut s'appréhender sous de

nombreux aspects du fait de l'hétérogénéité des facteurs intervenant dans son processus : normalité clinique et biologique, bien être perçu [187], effeuillage calendaire faisant intervenir le temps qui passe (le passage des années à partir d'un certain âge est la preuve d'un vieillissement normal). Cependant, pour se définir la normalité a besoin d'un standard établi, base de comparaison symbolisant un état universellement admis comme étant exempt de toute variation en dehors de facteurs parasites définis comme tels. Elle doit donc correspondre à un objectif et un contexte bien structurés axiomes de sa définition. C'est ainsi que les paramètres pouvant caractériser chaque fonction du corps sont depuis longtemps étudiés, se voyant affecter des intervalles de normalité comprenant des risques d'erreur laissant la part au doute, certaines variables ayant vu leur standard évoluer au cours du temps.

2. Première approche : sélection rationnelle de la population témoin basée sur la littérature

Un individu d'une population sera considéré comme témoin s'il présente les critères suivants :

- Agé de 20 ans et plus : alors que le système endocrinien termine sa maturation vers l'âge de 15 ans, le cerveau est considéré comme mature entre 20 et 25 ans [188]. Même si il a été montré récemment qu'elle existait encore partiellement dans les ventricules et l'hippocampe à l'âge adulte, la neurogenèse est globalement terminée à cet âge.
- Sans surpoids selon les critères de l'indice de masse corporelle
- Non-fumeur : en effet, le tabac est un facteur de risque majeur de mortalité précoce par cancer ou accident cardio-vasculaire [189]

- Alcool : deux verres par jour chez la femme et trois verres/jour chez l'homme [190]
- Exempt de maladie chronique, de maladie cancéreuse en cours ou maladie génétiquement identifiée.
- Exempt d'antécédents familiaux de maladie avec un déterminisme génétique (exemple du diabète de type 2 pour lequel le risque de développer un diabète est presque deux fois plus important si l'un des parents est diabétique).
- Médicaments : pas de traitement en cours pour une maladie chronique ou une maladie cancéreuse, pas de [191].
- Activité physique : il a été considéré qu'une demi-heure par jour permettait de conserver un état en bonne santé. Son rôle est notamment bien connu dans la prévention de l'ostéoporose, comme facteur favorisant le maintien des fonctions cognitives et intellectuelles.
- Non précaire selon les définitions établis par l'OMS et l'index de précarité ou score EPICES [192].

3. Deuxième approche : Sélection de la population témoin par classification selon la méthode des nuées dynamiques

Comme nous l'avons vu avec les scores de Framingham et de Chads et ainsi que cela sera plus amplement démontré dans le chapitre « Modélisation » (cf chapitre C3.), le choix de la population témoin détermine en partie la capacité prédictive d'un score. Définir une population témoin dans le cadre du vieillissement reste compliqué en l'absence de données connues sur la longévité maximale.

Afin d'élargir le choix de la population, reposant pour l'instant sur des critères de normalité dépendant de bornes établies sur les connaissances actuelles (par exemple : le risque morbide avec un IMC à 26 ou 24, isolé d'autres variables anormales, est-il supérieur à la borne de normalité établie 25, et ne dépend-elle pas d'autres facteurs concomitants !), une autre approche est proposée intégrant l'ensemble des vecteurs variables et sélectionnant les individus par regroupement d'affinités. Cette méthode permet d'isoler des groupes à risques multiples caractérisés, de groupes à faible risque isolé partant des indicateurs sélectionnés dans le chapitre C.1.

Par ailleurs, cette méthode permet de ne pas faire reposer l'indicateur de vieillissement sur une variation unique de ces paramètres mais sur celle des paramètres qui ont permis de sélectionner l'échantillon témoin qui sont la précarité, le fait de fumer ou non, d'être alcoolique, de faire de l'exercice, facteurs dont le caractère morbide n'est plus à démontrer.

3.1. Méthode

a. Classification selon la méthode des nuées dynamiques :

La méthode des k-moyennes (k-means en anglais) a été introduite par J. McQueen [193] en 1967 et mise en œuvre sous sa forme actuelle par E. Forgy [194].

L'espace euclidien usuel de dimension d est partitionné en classes plus ou moins concentrées et isolées les unes des autres. Pour cela, l'algorithme k-means minimise la distance entre les points à l'intérieur de chaque classe et se mesure de la manière suivante (énergie) :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{c \in C} \sum_{x \in C} \|x - m_c\|^2$$

où C désigne l'ensemble des classes (clusters), m_c la moyenne des points dans la classe c (centre d'inertie ou noyau).

La solution obtenue est fonction du point de départ, le calcul est en général répété pour retenir la solution la meilleure pour le critère choisi.

Pour la première itération, un point de départ consiste à associer le centre des k classes à k points pris au hasard (ou non). La distance entre les points est ensuite calculée ainsi que les k centres, puis les objets sont affectés aux centres dont ils sont les plus proches. Cette dernière étape est répétée jusqu'à convergence de l'algorithme.

Cette technique de classification a été retenue ici pour sa facilité de mise en œuvre, son interprétation et surtout la possibilité d'imposer le nombre de classes, en l'occurrence ici deux, une classe témoin et l'autre non témoin .

b. Données source

Les échantillons de population utilisés pour l'analyse proviennent de la base de données RAIDE 2003 et 2005. Sa constitution est largement définie dans le chapitre C, 1.2.3.

Chaque échantillon a été constitué en tenant compte des critères définis précédemment pour qualifier un individu sain concernant l'alcool, le tabac et la précarité. L'absence de traitement a été également un critère de sélection afin d'éliminer toute pathologie en cours aigue ou chronique en l'absence de précisions formelles sur cette donnée dans la base et comme garant de l'existence de facteur de risque majeur.

Au total , $n= 5421$ individus ont été analysés . Les hommes ($n=2179$) et les femmes ($n=3242$) ont été traités séparément.

c. Critères sur lesquels est basée la classification :

Il s'agit des marqueurs sélectionnés précédemment dans le chapitre C, 1 soit la tension artérielle systolique, la glycémie, le rapport tour de taille sur tour de hanche, l'indice de masse corporelle, le volume globulaire moyen, la triglycéridémie, l'hémoglobininémie et la glycémie.

d. Analyse des données :

Une analyse des données correspondant aux critères de sélection des clusters a été effectuée pour chaque cluster tout âge confondu puis par tranches d'âge : moins de 40 ans, de 40 à 59 ans, ≥ 60 ans. Ces tranches d'âge correspondent à des variations de taux de mortalité bien identifiables de l'une à l'autre.

3.2. Résultats

Plusieurs valeurs de partition ont été testées. Le nombre d'itérations choisi a été de 50 et le nombre de clusters 2. Les résultats chez les hommes et les femmes pour l'échantillon 2005 sont présentés en annexe 3 tout âge confondu et par tranche d'âge. Les résultats pour l'année 2003 étant similaires, ils ne sont pas montrés.

Pour chaque sexe, le cluster 1 en noir et le cluster 2 en rouge correspondent respectivement au groupe de population témoin et au groupe de population non témoin. Le groupe de population choisi comme témoin atteste de valeur d'indicateurs proches de la normal ce qui consolide le choix effectué tout âge confondu et quel que soit le sexe. Ce choix apparaît également pertinent pour les tranches d'âge moins de 40 ans et 40 à 60 ans. Il reste plus confus pour la tranche d'âge plus de 60 ans où la partition des deux clusters est moins tranchée selon les variables marqueur.

La description des variables marqueur de l'échantillon témoin et non témoin est la suivante :

- l'âge moyen de l'échantillon de population correspondant au cluster 1 est significativement plus bas que l'âge moyen de l'échantillon de population du cluster 2. Des résultats similaires ont été retrouvés sur l'échantillon de population de 2003.

2005	Cluster 1		Cluster 2	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
N	1287	2087	892	1156
Moyenne	39,56*	41,21*	51,43*	55,38*
Médiane	37	39	152	56
Ecart-type	11,56	12,38	12,75	11,46
Minimum	25	25	25	25
Maximum	75	75	75	75

* différence significative $p < 0,05$

Tableau 3. Description de l'âge chronologique par cluster et selon le sexe

- variables sélectionnées : les valeurs moyennes trouvées pour chaque variable sont significativement inférieures dans l'échantillon de population correspondant au cluster 1 correspondant aux valeurs normales pour chacune. Les valeurs moyennes de l'échantillon de population correspondant au cluster 2 se rapprochent ou dépassent les bornes supérieures de normalité tout en restant dans des limites sans conséquence clinique majeure connue.

HOMMES N=1287	Cluster 1		Cluster 2	
	Moyenne	IC 5%	Moyenne	IC 5%
IMC (Kg/m ²)	22,87*	22,73- 23,0	27,62	27,39- 27,85
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	4,79*	4,74- 4,83	5,61	5,54- 5,68
Glycémie (Mmol/l)	5,13*	5,09- 5,16	5,82	5,70- 5,93
RTH	0,849*	0,846-0,852	0,943	0,939- 0,947
Vgm (fl)	87,26*	86,95- 7,57	88,6	88,30- 88,90
Hémoglobine (g/l)	145,4*	144,8- 45,9	147,2	146,5- 147,9
Tension artérielle systolique (Mmhg)	120,8*	120,2- 21,4	134,8	133,7- 135,9
Triglycéridémie (Mmol/l)	0,94*	0,91- 0,97	1,58	1,47- 1,69

* différence significative, $p < 0,05$

Tableau 4 : Description des variables « marqueur » pour chaque cluster de population chez les hommes

FEMMES N=2087	Cluster 1		Cluster 2	
	Moyenne	IC 5%	Moyenne	IC 5%
IMC (Kg/m2)	22,5*	22,4- 22,6	29,6	29,3- 29,9
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	5,01*	4,97- 5,05	5,77	5,71- 5,83
Glycémie (Mmol/l)	4,86*	4,84- 4,88	5,69	5,60- 5,78
RTH	0,763*	0,760- 0,766	0,866	0,862- 0,870
Vgm (fl)	87,09*	86,80- 87,37	87,83	87,54- 88,11
Hémoglobininémie (g/l)	126,7*	126,3- 127,2	133,3	132,7- 133,8
Tension artérielle systolique (Mmhg)	116,4*	115,9- 116,9	136,8	135,8- 137,8
Triglycéridémie (Mmol/l)	0,80*	0,78- 0,81	1,42	1,38- 1,46

* différence significative, $p < 0,05$

Tableau 5 : Description des variables « marqueur » pour chaque cluster de population chez les femmes

La description des variables par tranches d'âge est présentée en annexe 3. Les mêmes différences significatives sont retrouvées quelle que soit la tranche d'âge entre le cluster 1 et le cluster 2. Pour le cluster 2, les valeurs sont pour la plupart en limites supérieures ou au-delà des limites supérieures de normalité. Cette constatation est particulièrement valable pour la tranche d'âge plus de 60 ans où les valeurs peuvent entraîner l'apparition de conséquences cliniques. Pour le cluster 1, les valeurs restent dans des limites de normalité avec une tendance à augmenter significativement en moyenne d'une tranche d'âge à l'autre.

3.3. Conclusion

Ce mode de sélection complète le mode de sélection macroscopique proposé dans le chapitre précédent en le graduant à l'aide des variables marqueurs. Les groupes d'affinités (cluster) constitués selon la méthode des nuées dynamiques corroborent les connaissances acquises : les individus de l'échantillon ayant des variables marqueur dans des limites de normalité en moyenne sont regroupées, au dépend des autres quelle que soit la tranche d'âge. Le choix du cluster 1 comme échantillon

témoin semble donc approprié d'une tranche d'âge à l'autre étant significativement différent du cluster 2 quelle que soit la tranche d'âge.

Le cluster 1 concerne globalement des individus plus jeunes ce qui semble plutôt en adéquation avec les connaissances médicales sur la bonne santé. Le cluster 2 concerne globalement des individus plus âgés ce qui soutient l'idée du cluster 1 comme témoin. La probabilité de survenue d'un facteur morbide croît avec l'âge. Même si la sélection de l'échantillon a été standardisée, l'existence de facteurs non informés par la base de données intervenant dans la modification des variables marqueurs a une plus forte probabilité d'être présente aux âges plus avancés. La tranche 30 40 ans pourrait donc être considérée comme la population référente pour le calcul du score.

La tendance à l'augmentation moyenne des valeurs, tendant à se rapprocher des limites supérieures de normalité dans le cluster 1 au fur et à mesure de l'avancée en âge peut être soit le fait d'une augmentation d'individus marginaux au cours des âges soit une augmentation qui pourrait être considérée comme normale avec le vieillissement mettant en cause les limites de normalité, les cluster 1 restant quel que soit l'âge du témoin.

Cette deuxième solution a été adoptée par la suite dans la dernière partie du chapitre modélisation. En proposant des individus marginalisés à chaque âge, par référence aux valeurs des marqueurs considérées comme normales, elle permet de calculer le poids de cette marginalisation en dehors de tout facteur de risque. Cette approche sera largement développée dans le chapitre modélisation.

E-CHAPITRE 4 : MODELISATION MATHEMATIQUE DE L'INDICATEUR DE VIEILLISSEMENT

Suite aux réflexions engagées précédemment, une modélisation de l'âge biologique est proposée. Elle tient compte de l'intégration de l'indicateur dans le soin en médecine générale, de la sélection des variables à partir de la revue de la littérature et de sa consolidation par une approche statistique (cf. chapitre C1.4.).

Cette modélisation s'appuie sur le référentiel « témoin » au vieillissement considéré comme normal et servant de base comparative au calcul de cet âge biologique. Ce référentiel a également été défini dans les chapitres précédents.

Partant d'une conception initiale de l'indicateur, différentes approches sont proposées afin de tenter d'envisager un score prédictif ayant une marge d'erreur permettant une utilisation fiable à un échelon individuel.

1. Concept initial

La régression linéaire multiple dans un cadre gaussien précédemment décrite consiste à l'association suivante : explication de l'âge *chronologique* à partir de différentes variables mesurées sur un échantillon.

Pour rappel, les notations suivantes ont été adoptées :

- Y l'âge réel ou chronologique d'un individu en années:
- X_1, \dots, X_p variables « biologiques »
- Γ_p la matrice des variances-covariances des variables biologiques

La première étape a consisté à régresser linéairement la variable âge Y sur les variables biologiques X_1, \dots, X_p au sein d'une population de référence supposée vieillir normalement. En particulier, sont calculés les coefficients pondérateurs β_k associés aux prédicteurs :

$$Y = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon = X^T \beta + \varepsilon$$

La deuxième étape consiste à régresser linéairement chaque variable prédictive sur l'âge chronologique afin de déterminer la valeur attendue de la variable pour chaque valeur de l'âge :

$$X_k = \alpha_k Y + \varepsilon_k ; 1 \leq k \leq p$$

La dernière étape correspond au calcul de l'âge biologique. Elle tient compte du poids β_k de chaque variable dans l'explication de l'âge et aussi de la différence pour chaque variable biologique entre la valeur attendue à âge donné et la valeur mesurée :

$$Z_p = Y + \sum_{k=1}^p \beta_k (X_k - \alpha_k Y)$$

La variable Z_p sera appelée **âge biologique** (estimée à partir des p variables biologiques X_1, \dots, X_p) et la variable $IV_p = Z_p - Y$ **indicateur de vieillissement** (estimé à partir de X_1, \dots, X_p).

2. Calcul de l'âge biologique à partir d'un échantillon de population témoin défini selon les critères du chapitre C.2.2 et des marqueurs précédemment sélectionnés

Cette première tentative de modélisation du score de vieillissement utilise une population témoin considérée comme saine (critères de la littérature) et ayant également toutes les variables marqueurs dans des limites de normalité. Le but de ce travail est de calculer dans un premier temps le poids de chaque variable intégrant le score sur l'âge puis, dans un deuxième temps de connaître la capacité du score à caractériser une population vieillissant normalement (population témoin) et une population ne vieillissant pas normalement (présence de facteurs de risque).

2.1. Population source

Afin de consolider la démarche, deux échantillons de population témoin ont été sélectionnés à partir des bases de données RAIDE 2003 et 2005. Les hommes et les femmes ont été évalués séparément.

Seules les valeurs normales (cf. annexe 2) des marqueurs ont été prises en compte.

Le concept du modèle a été appliqué à chaque échantillon.

Le caractère discriminant du modèle a été testé, partant des valeurs obtenues pour les coefficients bêta sur l'échantillon témoin, sur un échantillon de population différent de la population témoin par l'existence du facteur de risque « fumeur ». Ce facteur de risque correspond aux fumeurs actifs. Cette analyse a été réalisée à partir des données de la base RAIDE 2005 et correspondait à 23493 personnes.

Les résidus du modèle ont été testés lors de chacune des étapes 1 et 2 (cf chapitre variables) ainsi que 3.

Pour chaque échantillon, les résultats sont présentés :

- individuellement en tenant compte des distributions des âges chronologiques et des âges biologiques,
- par tranches d'âge de 10 ans à partir de l'âge de 20 ans avec pour chaque tranche d'âge chronologique : la moyenne de l'âge biologique correspondant , l'indicateur de vieillissement et son intervalle de confiance au risque d'erreur 5%.

2.2. Résultats

- Calcul des coefficients bêta :

L'estimation des coefficients de régression propres à chacune des variables sélectionnées et de leur intervalle de confiance en 2003 et 2005 sont présentés dans le tableau 1 et 2.

Les coefficients diffèrent significativement ($p < 0,05$) d'un échantillon à l'autre. Cependant, les valeurs obtenues pour chaque échantillon restent dans des tranches de valeurs similaires quelle que soit la variable.

Variables explicatives	Modélisation 2003				Modélisation 2005			
	B	Ecart type	Intervalle de confiance à 95%		B	Ecart type	Intervalle de confiance à 95%	
IMC *	-0,109	0,321	-0,094	-0,113	-0,098	0,261	-0,083	-0,113
Rapport tour de taille / tour de hanche*	43.387	10,654	42,900	43,874	52.427	8,644	51,946	52,908
Tension artérielle systolique*	0.156	0.008	0.140	0.161	0.101	0.006	0.089	0.113
Cholestérolémie totale*	1.989	0.105	1.783	2.196	2,570	0,412	2,547	2,593
Glycémie*	1.050	0.232	1.039	1,061	0,781	0.101	0,775	0,787
Volume globulaire moyen*	0.512	0.022	0.468	0.556	0.452	0.018	0.416	0.488
Hémogloblinémie*	-0.200	0.011	-0.221	-0.178	-0.161	0.008	-0.177	-0.145
Triglycéridémie*								

* différence significative au seuil de 5% entre 1995 et 2003

Tableau 6 : Comparaison des coefficients de régression calculés en 2003 et 2005 chez les hommes

Variables explicatives	Modélisation 2003				Modélisation 2005			
	B	Ecart type	Intervalle de confiance à 95%		B	Ecart type	Intervalle de confiance à 95%	
IMC	0,876	0,301	0,863	0,890	0,687	0,249	0,673	0,701
Rapport tour de taille / tour de hanche	7,458	7,078	7,138	7,778	7,919	7,299	7,513	8,325
Tension artérielle systolique*	0.209	0.045	0.207	0.211	0.248	0.034	0.246	0.250
Cholestérolémie totale*	3,987	1,104	3,937	4,037	4,620	0.915	4,569	4,671
Glycémie*	4,203	0.372	4,186	4,220	4,734	0.486	4,707	4,761
Volume globulaire moyen*	0.607	0.391	0.589	0.625	0.425	0.098	0.420	0.430
Hémogloblinémie	-0.123	0.012	-	-0.122	-0.066	0.05	-0.069	-0.063
Triglycéridémie			0.124					

* différence significative au seuil de 5% entre 2003 et 2005

Tableau 7: Comparaison des coefficients de régression calculés en 2003 et 2005 chez les femmes

- Calcul de l'âge biologique et l'indicateur de vieillissement en population témoin

Les tableaux ci-dessous font référence aux calculs obtenus à partir de l'échantillon de 2005. Les résultats correspondant à l'échantillon 2003 n'ont pas été présentés car similaires à ceux de l'échantillon 2005.

Les graphiques représentent pour chaque individu l'âge biologique (horizontal) en fonction de l'âge chronologique (vertical) chez les hommes et les femmes.

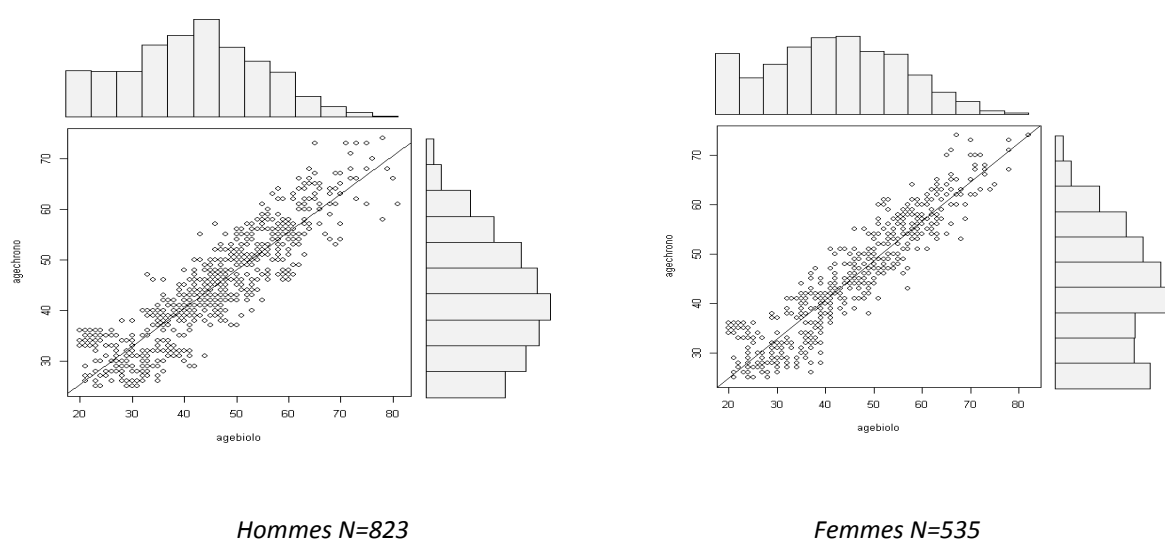


Figure 2 : Représentation graphique de l'âge biologique calculé (en abscisse) en fonction de l'âge chronologique (en ordonnée) : échantillon 2005

Pour chaque tranche d'âge, l'âge biologique moyen est comparé à la moyenne de l'âge chronologique pour les mêmes tranches d'âge chez les hommes et les femmes. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. Il n'existe pas de différence significative ($p > 0,05$) entre les moyennes d'âge chronologique et biologique par tranche d'âge chez les femmes en dehors des âges avancés où l'indicateur sur-évalue l'âge. Les mêmes variations sont également observées chez les hommes.

FEMMES N=535 Moyenne par tranche d'âge chronologique [IC]	Age chronologique	Age biologique	HOMMES N=706 Moyenne par tranche d'âge chronologique [IC]	Age chronologique	Age biologique
20-30 n=72	27,36 [27,28-27,44]	27,69 [26,53-28,85]	20-30 n=74	27,82 [27,75-27,89]	28,54 [27,35-29,73]
31-40 n=121	35,4 [35,32-35,46]	35,49 [34,70-36,28]	31-40 n=198	35,8 [35,74-35,86]	37,46 [36,65-38,27]
41-50 n=169	45,24 [45,17-45,31]	45,6 [44,76-46,44]	41-50 n=220	45,24 [45,18-45,30]	46,95 [46,20-47,70]
51-60 n=121	55,21 [55,14-55,28]	56,68 [55,72-57,64]	51-60 n=152	54,74 [54,67-54,81]	56,51 [55,62-57,40]
61-80 n=52	65,13 [65,05-65,21]	67,08 [65,42-68,74]	61-80 n=62	64,9 [64,83-64,97]	67,19 [65,76-68,62]

Tableau 8 : valeur moyenne de l'âge biologique par tranche d'âge chronologique et par sexe : échantillon 2005

L'indicateur de vieillissement en découlant du calcul de l'âge biologique est ensuite calculé et sa moyenne par tranche 'âge est présentée dans le tableau 4. Ces résultats confirment la tendance à une surévaluation de l'âge par l'indicateur (davantage chez les hommes avec la valeur 0 uniquement présente pour la tranche d'âge 20 – 30 ans alors qu'elle est présente pour les trois premières tranches d'âge chez les femmes.

Moyenne par tranche d'âge chronologique [IC]	Indicateur de vieillissement « Femme »	Indicateur de vieillissement « homme »
20-30	+0,33 [-0,69; +1,35]	+0,71 [-0,41; +1,83]
31-40	+0,1 [-0,54; +0,74]	+1,66 [+0,95; +2,37]
41-50	+0,35 [-0,29; +0,99]	+1,7 [+1,04; +2,36]
51-60	+1,46 [+0,59; +2,33]	+1,77 [+0,96; +2,58]
>60	+1,94 [+0,64; +3,24]	+2,29 [+1,00; +3,58]

Tableau 9 : Valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique

- Calcul de l'âge biologique et l'indicateur de vieillissement en population de fumeurs actifs

Afin de confirmer le pouvoir discriminant de l'indicateur, l'indicateur de vieillissement a ensuite été calculé chez les fumeurs. Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

Variables explicatives	FEMMES N=7302		HOMMES	
	Moyenne	Intervalle de confiance à 95%	Moyenne	Intervalle de confiance à 95%
IMC	23.9	23.8- 24	25.7	25.6- 25.8
Rapport tour de taille / tour de hanche	0.791	0.790- 0.793	0.912	0.910- 0.913
Tension artérielle systolique	120.3	119.9- 120.6	129.5	129.3- 129.8
Cholestérolémie totale	5.34	5.32- 5.37	5.49	5.48- 5.51
Glycémie	5.01	4.99- 5.03	5.52	5.50- 5.53
Volume globulaire moyen	90.4	90.3- 90.5	90.8	90.7- 90.9
Hémoglobineémie	132.6	132.3- 132.8	147.9	147.8- 148
Triglycéridémie	1.05	1.03- 1.06	1.43	1.41- 1.44

Tableau 10 : valeur moyenne des variables « marqueur » par tranche d'âge chronologique et selon le sexe chez les fumeurs

FEMMES Moyenne par tranche d'âge [IC]	Indicateur de vieillissement « population témoin »	Indicateur de vieillissement « Fumeur »	HOMMES Moyenne par tranche d'âge [IC]	Indicateur de vieillissement « population témoin »	Indicateur de vieillissement « Fumeur »
20-30 n=1234	+0,33 [-0,69; +1,35]	-0,9 [-1,02; -0,78]	20-30 n=1618	+0,71 [-0,41; +1,83]	+1,14 [+1,02; +1,26]
31-40 n=1836	+0,1 [-0,54; +0,74]	-0,57 [-0,69; -0,45]	31-40 n=3200	+1,66 [+0,95; +2,37]	1,58 [+1,49; +1,67]
41-50 n=2052	+0,35 [-0,29; +0,99]	+0,02 [-0,12; +0,16]	41-50 n=4459	+1,7 [+1,04; +2,36]	+2,31 [+2,21; +2,41]
51-60 n=1448	+1,46 [+0,59; +2,33]	+0,71 [+0,53; +0,89]	51-60 n=4228	+1,77 [+0,96; +2,58]	+2,32 [+2,22; +2,42]
61-80 n=732	+1,94 [+0,64; +3,24]	+0,78 [+0,54; +1,02]	61-80 n=2686	+2,29 [+1,00; +3,58]	+2,43 [+1,96; +2,90]

Tableau 11 : valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique et selon le sexe chez les fumeurs

Les valeurs moyennes des variables marqueur différent significativement dans cet échantillon des valeurs moyennes de l'échantillon témoin chez les hommes et les femmes. Elles restent cependant dans des limites de normalité.

Il n'existe pas de différence significative entre les fumeurs et la population témoin en dehors des tranches d'âge 20-30 et 31-40 ans chez les femmes. L'indicateur est par ailleurs négatifs dans ces même tranches d'âge ce qui signifie un âge biologique plus jeune malgré la présence du facteur de risque.

2.3. Conclusions

L'indicateur de vieillissement tel que proposé ne peut être envisagé pour répondre à une attente individuelle.

D'une part, même si le calcul des coefficients β montre une certaine partition homogène pour chacun entre échantillon, une différence significative des valeurs moyennes entre échantillons ne permet pas une exploitation précise pour chaque valeur d'âge chronologique. Ces calculs restent très dépendants de l'échantillon de départ mettant en valeur tout le rôle du standard sensé vieillir normalement et de la qualité de mesure des variables exprimée par les résidus.

En l'état, les résultats obtenus par tranche d'âge laissent entrevoir peu de possibilités même en tant qu'indicateur de tendance sur un échantillon de population, les résultats obtenus chez les fumeurs actifs, individus à haut facteur de risque le confirmant. En effet, ce facteur aurait dû augmenter significativement la valeur moyenne de l'indicateur (accélération du vieillissement) ce qui n'a pas été retrouvé dans l'échantillon de population pris en compte : le tabac agit directement sur les variables marqueurs (augmentation de l'hémoglobine, augmentation de la tension artérielle ...) mais également sur d'autres facteurs ce qui aurait dû modifier les résidus. La différence entre les valeurs moyennes de l'échantillon fumeur et de l'échantillon témoin est insuffisante pour déterminer une variation de l'indicateur de vieillissement, mettant en cause le pouvoir discriminant du modèle.

Même si une graduation de l'information sur le facteur de risque (nombre de cigarettes et l'ancienneté) aurait été intéressante afin d'éliminer les valeurs à faible

risque morbide pouvant minorer les résultats moyens, cette précision n'aurait probablement pas permis d'aboutir à un score prédictif individuel.

L'hypothèse de normalité des erreurs a été testée, impliquant que la distribution de la variable dépendante (conditionnellement aux variables explicatives) suit une loi gaussienne, quelques variables marginales (distinctes graphiquement) fragilisent cette hypothèse.

L'hétérogénéité des résultats confirme la forte dépendance du modèle à des facteurs extrinsèques. Aussi, afin d'améliorer la robustesse du modèle initial des solutions sont envisagées dans les chapitres suivants afin de limiter l'influence des facteurs de perturbation. .

3. Calcul de l'âge biologique: modélisation de la dépendance entre les variables marqueurs à partir d'une copule gaussienne

3.1. Méthode

Dans le modèle précédent, la deuxième étape de régression des prédicteurs (variables biologiques) sur la variable explicative (l'âge réel) a consisté en une simple régression linéaire. Ce n'est pas le cas en général dans les différents modèles déjà proposés dans la littérature (cf.B.1.2.1). Pour autant, ce choix a été guidé par le souci d'avoir un indicateur statistique le plus robuste possible (cf.B.2.3.). Mais, il reste néanmoins insuffisant au regard de l'objectif poursuivi qui est d' « extrapoler » à une population quelconque le calcul d'un âge biologique déterminé à partir d'une seule population témoin.

Dans ce chapitre, la dépendance statistique de l'ensemble des variables sera modélisée par une *copule gaussienne*. Cette méthode consiste dans un premier temps à transformer les variables une à une de manière à les rendre de loi normale

centrée réduite identique. En théorie, cette transformation est toujours possible si les fonctions de répartition de chaque variable initiale sont connues de manière exacte.

Le modèle consiste alors à faire l'hypothèse que ces variables ainsi transformées forment une loi conjointe normale multi-variée [195- 198]. Comme dans le cas gaussien, cette méthode permet de rendre compte de toute la structure de dépendance à partir de la seule connaissance de coefficients de corrélation linéaire. Dans le cas présent, la différence est que les coefficients doivent être calculés sur les nouvelles variables.

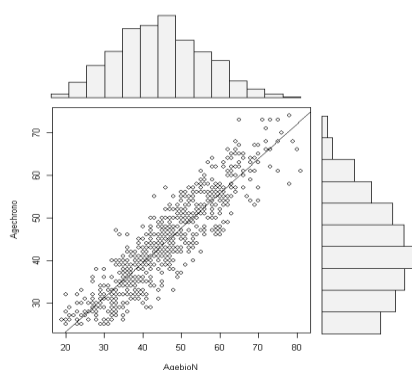
Le modèle initiée dans le chapitre précédent a servi de point de départ à l'application de cette technique.

3.2. Population source

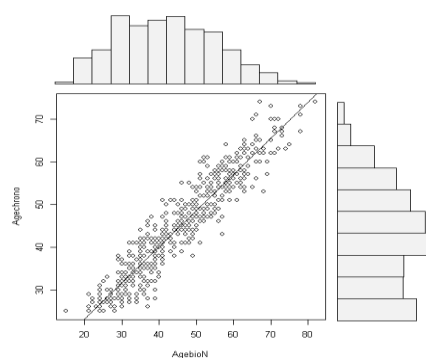
Cette méthode a été appliquée sur les mêmes échantillons témoins que dans le chapitre 3.2.1. Seule l'année 2005 est présentée.

3.3. Résultats

La comparaison des valeurs moyennes « âge biologique » obtenus avant et après normalisation des variables quantitatives à permis d'obtenir les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous. La dispersion des âges biologiques normalisés par rapport aux âges chronologiques se présente de façon beaucoup plus homogène que celle des âges biologiques non normalisés. Elle suit globalement une droite peu décalée par rapport à la médiane quel que soit le sexe.



Hommes N=823



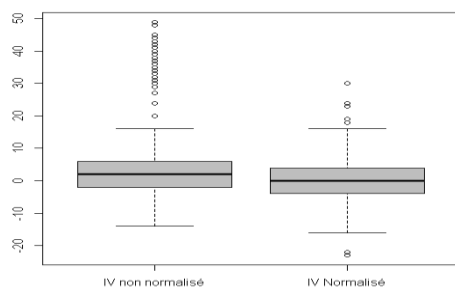
Femmes N=535

Figure 3 : représentation graphique de l'âge biologique calculé (en abscisse) en fonction de l'âge chronologique (en ordonnée) : variables normalisées : échantillon 2005

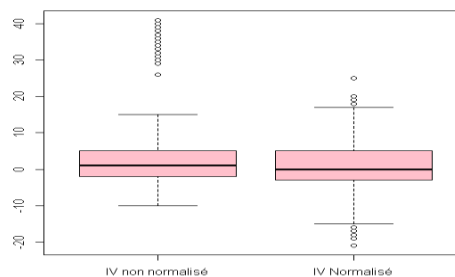
L'indicateur de vieillissement découlant de cet âge biologique normalisé est en moyenne autour de 0 avec une différence nettement significative par rapport à la moyenne de l'indicateur construit à partir de variables non normalisées. D'autre part, les intervalles de confiance des moyennes de l'indicateur de vieillissement construit à partir des variables normalisées contiennent la valeur 0 quelle que soit la tranche d'âge et le sexe, différent significativement des valeurs trouvées pour l'indicateur non normalisé.

Moyenne [IC]	Hommes	Femmes	P $\alpha=5\%$
IV variables non normalisées	4,50 [3,96, 5,60]	4,78 [3,84, 5,72]	<0.05
IV Variables normalisées	0,20 [-0,04, 0,77]	0,49 [-0,07, 1,06]	

Tableau 12 : Indicateur de vieillissement moyen selon le sexe et à partir de variables normalisées : comparaison avec les variables non normalisées



Hommes N=823



Femmes N=535

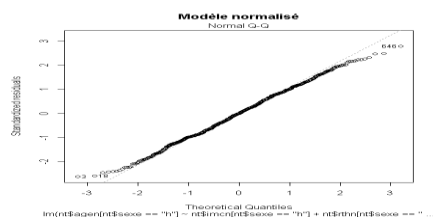
Figure 4 : Caractéristiques de position de chaque échantillon selon le caractère normalisé ou non des variables et selon le sexe : représentation graphique en boîte à moustache

FEMMES Moyenne par tranche d'âge chronologique [IC]	Indicateur de vieillessement	Indicateur de vieillessement variables normalisées	HOMMES Moyenne par tranche d'âge chronologique [IC]	Indicateur de vieillessement	Indicateur de vieillessement variables normalisées
20-30 n=72	+0,33 [-0,69; +1,35]	+0,65*	20-30 n=74	+0,71 [-0,41; +1,83]	-0,39 *
31-40 n=121	+0,1 [-0,54; +0,74]	+0,32*	31-40 n=198	+1,66 [+0,95; +2,37]	+0,82*
41-50 n=169	+0,35 [-0,29; +0,99]	+1,04 *	41-50 n=220	+1,7 [+1,04; +2,36]	-0,64*
51-60 n=121	+1,46 [+0,59; +2,33]	-0,23 *	51-60 n=152	+1,77 [+0,96; +2,58]	+0,54*
61-80 n=52	+1,94 [+0,64; +3,24]	0,55*	61-80 n=62	+2,29 [+1,00; +3,58]	+1,08*

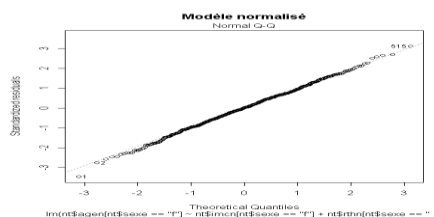
*différence significative entre l'échantillon comprenant des variables normalisées et l'échantillon comprenant des variables non normalisée

Tableau 13: Valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique et selon le sexe à partir des variables normalisées sur l'échantillon 2005 : comparaison avec les valeurs retrouvées sur des variables non normalisées

Tests sur les résidus :



Hommes N=823



Femmes N=535

Variance expliquée modèle normalisé : R^2 : 0.2559, R^2 -ajusté: 0.2473 .

Des résultats similaires ont été retrouvés sur les échantillons 2003.

3.4. Conclusions

La normalisation des variables renforce sur cet échantillon témoin la capacité de l'indicateur à décliner une tendance par tranche d'âge et conforme le modèle aux exigences des lois qui le régissent. Cette méthode atténue l'effet de l'échantillon témoin et le poids des points marginaux sur l'échantillon témoin.

Cependant, cette construction comporte des limites. Le modèle utilise des variables tronquées (bornes de normalité) donc ne permettant pas de renvoyer une valeur d'âge biologique pour une donnée marginale (cf. chapitre E.4.1), la fonction de répartition estimée renvoyant à la même valeur à partir d'une certaine valeur d'indicateur. Il devient donc impossible selon ce modèle de calculer l'âge biologique pour des valeurs au-delà d'une certaine valeur limite en deçà même des bornes de normalité connues.

Or dans un cadre clinique, ce sont ces valeurs (valeurs en limite de normalité ou au-delà de la normalité) sur lesquelles une attention plus particulière doit être portée étant susceptibles de refléter un accroissement des risques morbides et de modifier en conséquence la valeur de l'âge biologique.

Dans le chapitre précédent, il a été montré qu'un facteur de risque comme le tabac n'était pas suffisamment discriminant pour le modèle tel qu'il était conçu. L'utilisation des copules gaussiennes semble renforcer la robustesse du modèle mais il empêche malheureusement de connaître le vrai pouvoir des valeurs limites voir anormales telles que celles rencontrées dans l'échantillon fumeur.

Un complément de méthode est donc proposé pour permettre de qualifier les individus marginaux faisant l'hypothèse que les lois propres aux distributions des variables marqueur échappent aux lois usuelles.

Dans le chapitre suivant, Il est donc proposé l'étude des lois marginales au-delà des quantiles usuels (intervalle à 95%).

4. Calcul de l'âge biologique pour une population quelconque (avec utilisation d'une copule gaussienne)

4.1. Méthode :

a. Estimation des lois marginales :

L'objectif dans cette partie est d'estimer correctement les lois marginales des variables biologiques au-delà des plages de valeurs observées sur la population témoin. En effet, si l'on utilise la fonction de répartition empirique pour normaliser une variable dont la valeur observée est supérieure à l'ensemble des valeurs des témoins, on se retrouve avec une valeur normalisée égale à $+\infty$ (Figure 6).

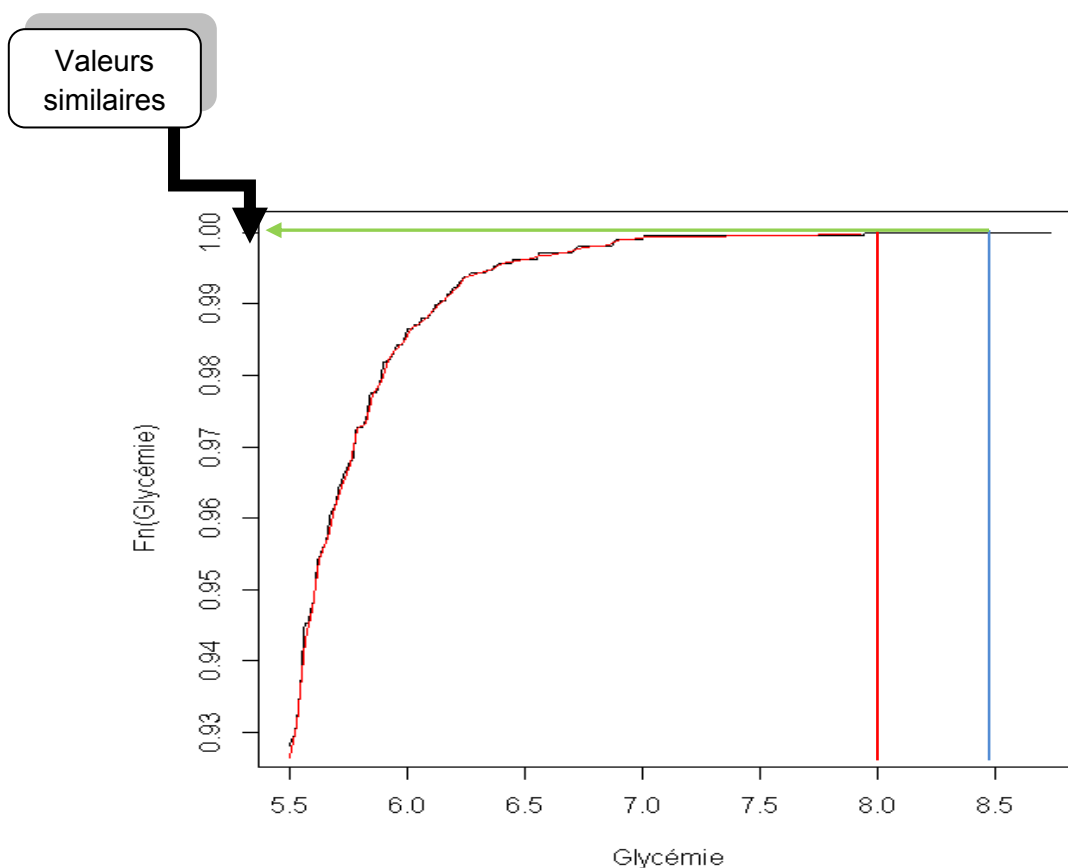


Figure 5 : Illustration des limites de la méthode des copules gaussiennes : fonction de répartition estimée sur la variable glycémie dont les valeurs sont comprises dans les bornes de normalité dans le cadre d'une loi normale

4. Calcul de l'âge biologique pour une population quelconque (avec utilisation d'une copule gaussienne)

4.1. Méthode :

a. Estimation des lois marginales :

L'objectif dans cette partie est d'estimer correctement les lois marginales des variables biologiques au-delà des plages de valeurs observées sur la population témoin. En effet, si l'on utilise la fonction de répartition empirique pour normaliser une variable dont la valeur observée est supérieure à l'ensemble des valeurs des témoins, on se retrouve avec une valeur normalisée égale à $+\infty$ (Figure 6).

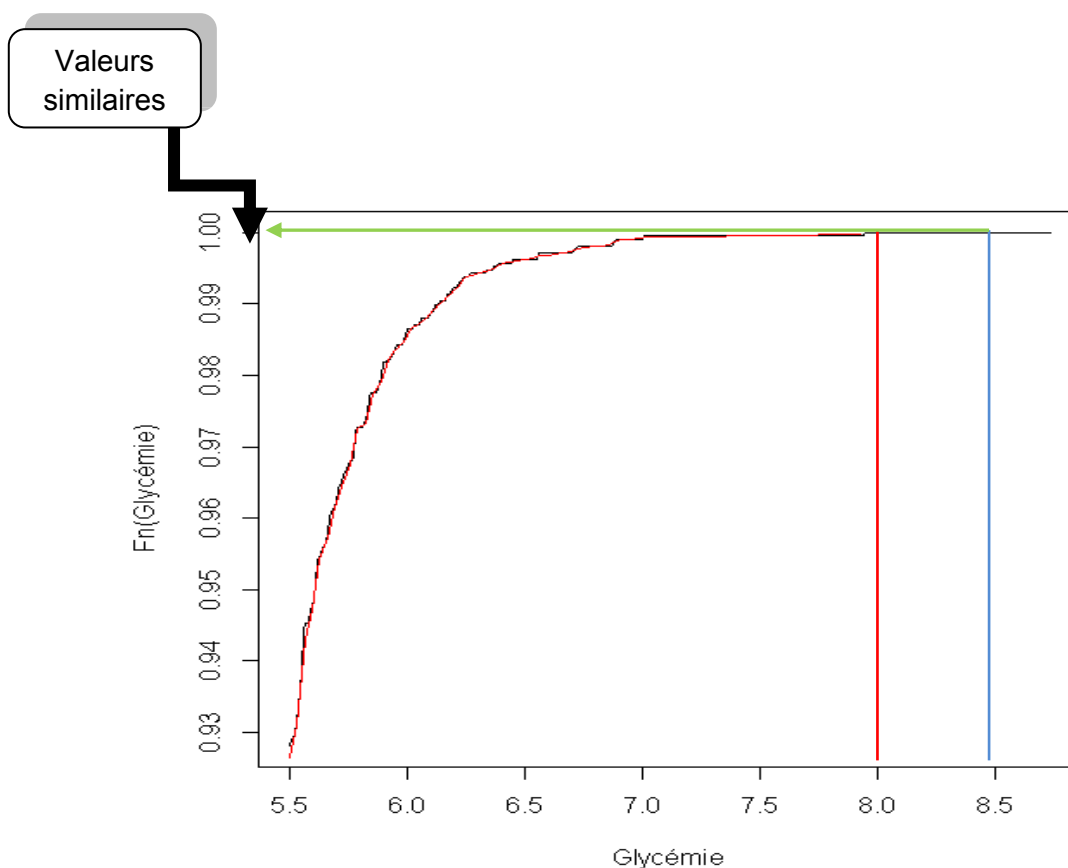


Figure 5 : Illustration des limites de la méthode des copules gaussiennes : fonction de répartition estimée sur la variable glycémie dont les valeurs sont comprises dans les bornes de normalité dans le cadre d'une loi normale

De ce fait, il est donc critique de connaître la distribution des valeurs extrêmes pour chaque variable biologique. Une loi exponentielle est proposée dans ce chapitre pour rendre compte de la queue de distribution supérieure.

Cette proposition correspond à l'hypothèse réaliste que les variables utilisées sont proches d'une loi normale dont la loi des valeurs extrêmes est la loi de Gumbel (loi double exponentielle) [199,200]. Un seuil u est déterminé empiriquement et au-delà duquel l'approximation suivante sera correcte :

$$F(u + x) \approx F(u) + (1 - F(u)) \times (1 - \exp(-\frac{x}{\sigma}))$$

où σ est le paramètre de la loi exponentielle qui rend compte des excès de la variable en question au-delà du seuil u . Il s'agit de la méthode des excès (méthode POT - Peaks Over Threshold).

Pour chaque variable, l'hypothèse précédente, selon laquelle la loi suivie par les variables est une loi exponentielle aux extrêmes, a été vérifiée graphiquement de la façon suivante :

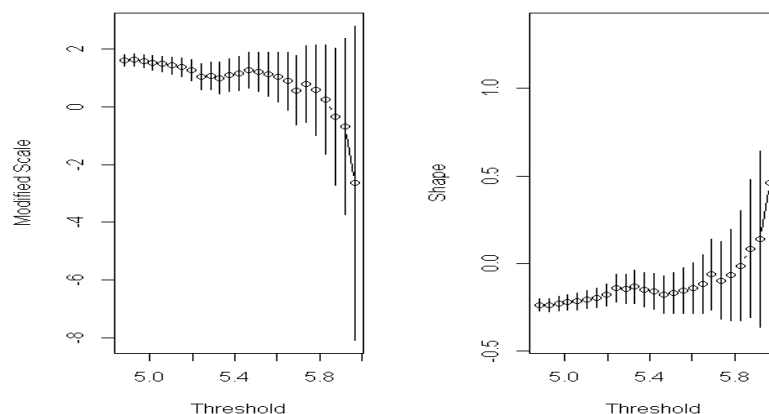


Figure 6 : exemple de loi exponentielle : Paramètre de forme de la variable glycémie aux extrémités correspondant au quatrième quartile

b. p-valeur associée au calcul de l'âge biologique

Compte tenu de l'hypothèse de copule gaussienne, en théorie, la variable indicateur de vieillissement $IV = Z - Y$ (où Z désigne l'âge biologique) est une variable gaussienne de moyenne nulle et de variance σ^2 pour la population témoin. A partir de ce résultat, un degré de significativité de cet indicateur peut être calculé selon la formule suivante :

$$P(IV \geq e) = 1 - \Phi\left(\frac{e}{\sigma}\right)$$

où e est l'IV calculé. En pratique, l'écart-type σ est estimé à partir de la distribution de l'IV de la population témoin.

Ce calcul permettra de mesurer la probabilité de représenter la population témoin vieillissant normalement, autrement dit, pour laquelle l'IV sera à 0 pour tous les individus.

4.2. Population source

La population témoin sélectionnée par classification selon la méthode des nuées dynamiques (chapitre 2.3.1) a servi de source pour le calcul de l'âge biologique. Les hommes et les femmes ont été traités séparément. Seules les femmes sont représentées dans ce paragraphe.

L'échantillon 2005 a servi de base aux calculs.

La population non témoin de femmes a servi pour valider la méthode.

4.3. Résultats

a- Description des excès pour chaque variable

L'étude graphique ayant permis de sélectionner la valeur seuil est présentée en annexe 4.

La valeur seuil sélectionnée, l'effectif des excès au-delà de cette valeur, ainsi que la moyenne des écarts à la valeur seuil de ces excès pour chaque variable sont décrits dans les tableaux ci-dessous.

FEMMES	Valeur seuil μ^*	N (pour $x > \mu$)	Moyenne des écarts à la valeur seuil (pour $x > \mu$)
RTH	0,85	148	0,033
IMC	28	124	2,18
Tension artérielle systolique	135	126	8,58
Glycémie	5,7	79	0,33
Triglycéridémie	1,5	86	0,25
Cholestérolémie	6,4	140	0,51
hémoglobine	143	76	3,68
VGM	96	56	2,12

*valeur sélectionnée dans le 3^{ème} quartile de la borne supérieure de la distribution

Tableau 14 : Valeurs des seuils de normalité choisies pour chaque variable « marqueur »

- b- Etablissement des fonctions de répartition pour chaque variable : comparaison des fonctions de répartition variables normalisées et selon les lois marginales au-delà du seuil calculé précédemment

Les résultats sont présentés en annexe 5.

- c- Calcul de l'âge biologique pour la population témoin (cluster 1) et la population non témoin (cluster 2):

La répartition de l'âge biologique en fonction de l'âge chronologique est représentée par le graphique ci-dessous. Les individus correspondant à la population témoin chez les femmes sont en noir et les individus correspondant à la population non témoin sont en rouge.

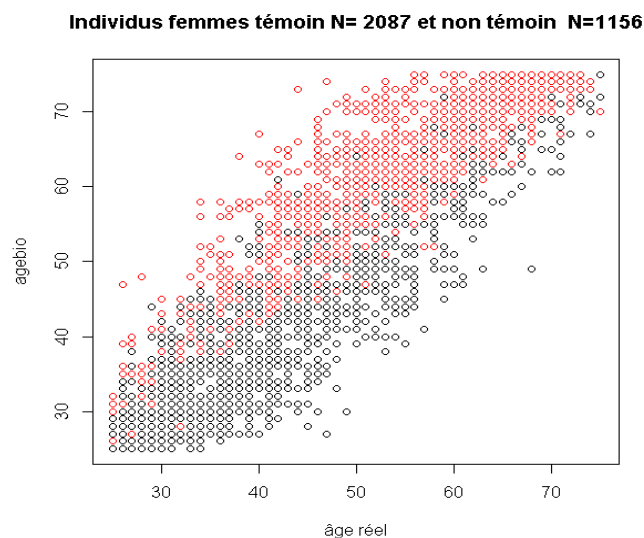


Figure 7 : Distribution de l'âge biologique en fonction de l'âge chronologique pour chaque cluster (le cluster 1 étant en rouge et le cluster 2 en noir) chez les femmes

Les densités de probabilité ont été calculées sous l'hypothèse d'appartenir à l'échantillon témoin. Les valeurs des probabilités sont représentées pour chaque individu en fonction de la valeur de l'indice de vieillissement dans le graphique ci-après pour les populations témoin et non témoin.

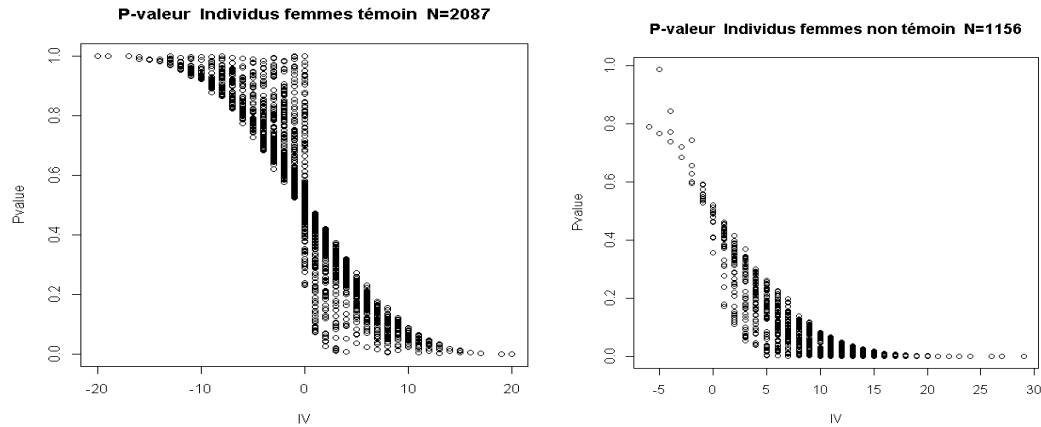


Figure 8 : Distribution des probabilités de représenter l'échantillon témoin pour une population témoin et une population non témoin

Dans la population témoin (cluster 1), les individus dont l'indice de vieillissement est positif donc dont l'âge biologique est plus élevé que l'âge chronologique ont une probabilité plus faible de représenter l'échantillon témoin. L'analyse des huit paramètres utilisés pour construire ce score (tension artérielle, glycémie..) met en évidence des valeurs dans les limites ou au-delà de la normale pour cette population ce qui conforte ce résultat.

Les données graphiques retrouvées sur la population non témoin (cluster 2) confirme cette tendance, les valeurs des paramètres (cf. chapitre sélection des variables, sélection des cluster)) étant en moyenne dans des limites ou au-delà de la normalité ou d'anormalité. Ces résultats confirment également la méthode utilisée pour le choix de la population au chapitre 2.3.1.

Les valeurs moyennes des probabilités et des indices de vieillissement sont représentées dans le tableau ci-après pour les deux types de population. Un calcul par tranches d'âge est également proposé.

Moyenne [IC]	IV	Pvalue
IV	0,19	0,49
Population témoin N=2087	[-0.03- 0.41]	[0.48- 0.51]
IV	9,06	0,10
Population non témoin N=1156	[8.74- 9.38]	[0.09- 0.11]

Tableau 15 : Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens des populations témoin et non témoin

<40 ans			40-59 ans		≥60 ans	
Moyenne [IC]	IV	Pvalue	IV	Pvalue	IV	Pvalue
IV	n=1044		n=835		n=206	
Population témoin N=2087	0,24 [-0.01- 0.51]	0,51 [0.49- 0.53]	0,22 [-0.21- 0.66]	0,48 [0.46- 0.50]	-0.21 [-0.86- 0.43]	0,48 [0.44- 0.52]
IV	n=112		n=548			
Population non témoin N=1156	10.8 [9.74- 11.8]	0,08 [0.49- 0.53]	11.14 [10.68-11.60]	0,09 [0.08-0.10]	5.80 [5.45-6.16]	0,12 [0.10-0.13]

Tableau 16 : Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens des populations témoin et non témoin par tranches d'âge

Les résultats par tranche d'âge confirment pour chaque intervalle d'âge les résultats précédents.

d- Validation du modèle : calcul de l'âge biologique sur une population de fumeurs et alcoolique, et, une population de fumeurs, alcooliques et hypertendue

Afin de conforter cette approche, le calcul de l'indicateur de vieillissement et sa probabilité d'appartenir à l'échantillon témoin est calculé pour deux échantillons

indépendamment de la population initialement sélectionnée comme saine (cluster 1 et cluster 2). Le premier échantillon comprend deux facteurs de risque inhérent aux critères discriminant la population témoin : l'état fumeur et l'état alcoolique. Le deuxième échantillon cumule ces deux premiers critères et un critère propre aux paramètres constituant le calcul de l'indice de vieillissement : l'hypertension.

Moyenne [IC]	IV	Pvalue
Population fumeur alcoolique N=4129	3.05 2.83- 3.27]	0,37 [0.36- 0.38]
Population fumeur alcoolique hypertendu N=338	10.42 [9.76- 11.07]	0,08 [0.06- 0.09]

Tableau 17 : Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens de populations avec facteurs de risque

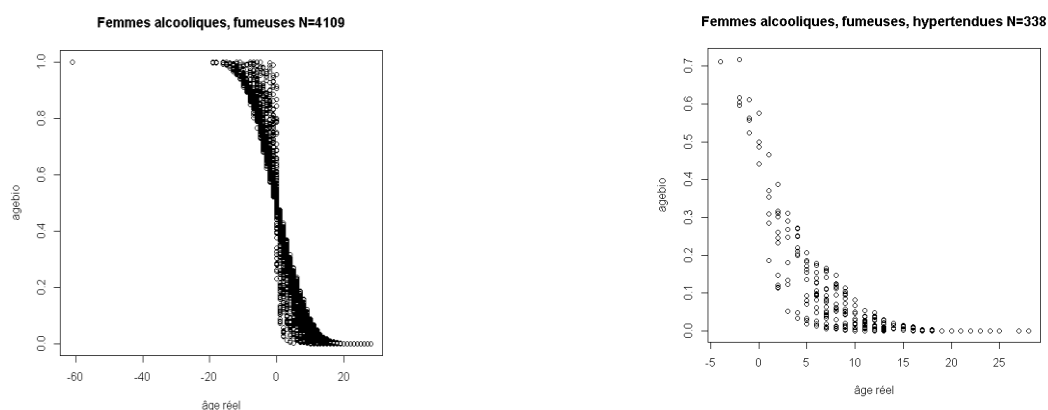


Figure 9: Distribution des probabilités de représenter l'échantillon témoin pour une population fumeur alcoolique et une population fumeur- alcoolique hypertendu

<40 ans			40-59 ans		≥60 ans	
Moyenne [IC]	IV	Pvalue	IV	Pvalue	IV	Pvalue
IV	n=1271		n=2157		n=642	
Population fumeur, alcool N=4129	1.53 [1.21- 1.86]	0,45 [0.44- 0.47]	3.84 [3.50-4.18]	0.35 [0.34- 0.36]	3.36 [2.90-3.82]	0.26 [0.24- 0.28]
			<60 ans n=177		≥60 ans n= 161	
IV						
Population non témoin N=1156	13.3 [12.2- 14.1]		0.06 [0.04-0.08]		6.30 [5.70 -6.89]	0.1 [0.08-0.12]

Tableau 18 : probabilités de représenter l'échantillon témoin et des indices de vieillissements moyens pour les populations fumeur-alcool et fumeur-alcool-hypertendu par tranches d'âge

Dans le premier échantillon, les valeurs de l'indice de vieillissement et des probabilités sont en moyenne significativement différentes de la population témoin avec un âge biologique supérieur à l'âge chronologique et une probabilité d'appartenir à l'échantillon témoin plus faible et quelle que soit la tranche d'âge . Cependant, la distribution des probabilités selon l'indice de vieillissement est très hétérogène avec des indices de vieillissement encore bas ou inférieur à 0 et ayant une forte probabilité d'être similaire à l'échantillon témoin donc d'avoir les mêmes risque morbides. Or la littérature a depuis longtemps confirmé les effets néfastes du tabac et de l'alcool dépendant de la quantité consommée et de l'ancienneté de la consommation. Dans la population source ayant servi de base à cette étude, cette deuxième dimension n'a pas été prise en compte dans l'évaluation de l'état fumeur ou non fumeur, alcoolique ou non alcoolique ce qui peut minimiser les capacités discriminantes du modèle : un fumeur récent ayant un risque morbide inférieur à un fumeur ancien et relativement proche d'un individu non fumeur (de même pour les alcooliques).

Dans le deuxième échantillon, l'effectif des moins de 40 ans étant trop bas ($n=12$) il n'a pas été pertinent de conserver cette tranche d'âge. Les résultats restent très pertinents et conformes au risque d'usure, traduite par un indice de vieillissement positif, que le facteur de risque hypertension peut entraîner rapidement.

4.4. Conclusions

Cette dernière partie méthodologique a permis de renforcer la robustesse du modèle en le rendant apte à calculer un indicateur de vieillissement quelles que soient les valeurs de variables marqueurs sélectionnées .

En élargissant le champ de sélection de la population témoin selon la méthode des nuées dynamiques, il permet d'extraire le choix de la population du cadre rigide de la définition littéraire pour un individu en bonne santé. En effet, l'aspect multifactoriel du corps humain et la dépendance forte entre tous les facteurs empêche d'extraire avec certitude un échantillon vieillissant normalement en ne considérant que les valeurs strictement normales des variables marqueurs et les critères de la littérature, en atteste le faible taux de variance expliquée et les résidus ainsi que la faible robustesse du modèle constatée au chapitre C.

Elle a permis de calculer un âge biologique pour chaque individu et de formaliser par ailleurs la probabilité de se conformer au témoin pour chaque valeur Indicateur de vieillissement découlant du calcul de cet âge. Cette possibilité confère ainsi à la méthode le titre de score probabiliste ce qui était l'un des objectifs de départ.

Même si le problème de l'échantillon témoin reste non résolu, en atteste la probabilité basse des individus du groupe témoin à se représenter, les différences observées chez les groupes non témoin peuvent permettre de lui conserver un certain rôle de standard. L'objectif, partant de cette hypothèse et des mêmes critères de sélection, serait de calculer un risque d'erreur acceptable auquel pourrait se comparer tous les groupes non témoin. L'intérêt de cet échantillon et des critères proposés est sa facilité à être sélectionné, reposant sur des facteurs facilement mesurables.

Un autre objectif était d'en faire un outil d'aide à la prise en charge pour les médecins généralistes. Dans ce but clinique, il serait également intéressant de graduer les écarts observés pour adapter le discours aux résultats en connaissance des conséquences pathologiques. Cet objectif nécessite d'autres études , entre autre des études de morbi-mortalité.

F-CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Le vieillissement est un état complexe dont la solution, si tant est qu'il y en ait une, est loin d'être trouvée. Même si certaines approches apportent des éléments indéniables à sa limitation, il reste un phénomène inéluctable. Cette constatation a été l'hypothèse de départ de ce travail et a conduit à s'appuyer sur un standard de vieillissement considéré comme normal pour déterminer un score probabiliste capable de quantifier les variations de vitesse de ce processus (accélération ou au contraire ralentissement).

En de ça d'une réflexion approfondie sur le processus de vieillissement et les travaux déjà existant pour le quantifier, une nouvelle méthodologie a été proposée s'inscrivant dans une démarche de santé publique préventive dans le cadre de la médecine générale. L'ensemble des réflexions ayant conduit au modèle final a été détaillé dans le but de comprendre les différents choix effectués au cours de cette démarche. Bien que présentant de nombreux biais inhérents aux différents composants de cette méthode, elle s'annonce comme une méthode intéressante dans le contexte ciblé implémentant les travaux déjà effectués.

1- Avantages et limites de ce travail :

- *Apporter des éléments de réflexion sur les possibilités et limites d'Intégration des scores en tant qu'outil de travail en médecine générale :*

Une première partie de ce travail a été largement consacrée à la perception des scores cliniques par le médecin généraliste. En effet, dans un souci de cohérence, il semblait indispensable de connaître l'approche des professionnels ciblés envers les scores cliniques. L'étude, à la fois quantitative et qualitative, effectuée dans le champ de la médecine générale a permis de comprendre les facteurs susceptibles de conduire l'utilisation des scores cliniques en pratique de médecine générale. Elle a confirmé l'intérêt d'un score clinique consacré au vieillissement et orientée la construction du modèle en conséquence des nécessités exprimées. Cette démarche est un élément novateur dans l'approche des scores cliniques et constitue un premier

pas indispensable pour une construction à des fins d'utilisation dans le domaine considéré.

- *Elargissement du champ des hypothèses de départ par comparaison avec les modèles déjà existants*

La première hypothèse a consisté à définir le vieillissement comme un processus linéaire à vitesse constante tout au long de son déroulement prenant l'âge chronologique comme témoin de cette vitesse. Cette hypothèse est couramment admise par l'ensemble des modèles proposés. Or, il semblerait qu'aux âges extrêmes cette vitesse prenne une allure exponentielle qui pourrait expliquer en partie une plus grande instabilité du modèle pour les tranches d'âge supérieures à 60 ans, la tranche moins de 20 ans n'ayant pu être étudiée. Cependant, si ce score est envisagé comme un outil préventif, il est finalement plus intéressant à des âges où il est encore possible d'intervenir en amont des lésions définitives. Aux âges avancés, d'autres marqueurs tout aussi pertinents suffisent pour donner un aperçu d'un vieillissement accéléré.

La deuxième hypothèse part du principe que les intervalles de normalité pour les valeurs de chaque marqueur sont stables au cours du temps. Elles définiraient des frontières binaires qualifiant l'anormal du normal et figeant le modèle quel que soit l'âge. La sélection de la population par algorithme décisionnel a élargi ces frontières et permis de prendre en compte des éléments à priori marginaux. Dans une optique de santé publique cet élément est d'autant plus intéressant qu'elle permet de prendre en compte les sujets les plus susceptibles de faire varier la variance expliquée et d'appréhender le modèle à un échelon individuel en le consolidant sur ce type d'individu.

- *Choix de la population et des marqueurs : nouvelles conceptions adaptées à un objectif précis ce qui peut en limiter la reproductibilité*

Le choix de la population témoin et des marqueurs du vieillissement a été un élément clé de cette méthode. Les critères de sélection de la population témoin même s'ils se sont appuyés sur des données de la littérature restent limités par les connaissances acquises dans le domaine et par les données sources ayant servi de base à l'élaboration de ce travail. Les variations observées entre les différents échantillons étudiés sont le témoin de cette limite ainsi que la faible variance expliquée.

Les critères de sélection de chacune des populations témoin bien qu'identiques sont peu restrictifs. Ils excluent un nombre important de paramètres connus susceptibles d'intervenir dans le vieillissement : facteurs génétiques (par l'intermédiaire des antécédents), d'autres facteurs socio-culturels que l'indicateur de précarité utilisé pour discriminer cette population. Néanmoins, la multiplicité des variables n'a pas montré de résultats probants en terme de variance expliquée dans les différents modèles proposés antérieurement. Par ailleurs le choix des marqueurs a été contraint par le milieu cible du score proposé.

Dans le cadre de la médecine générale, ils sont donc pertinents mais ils enlèvent un potentiel explicatif au vieillissement certain, augmentant le risque d'erreur. Ils en limitent ainsi l'usage à un niveau individuel sous réserve que le risque d'erreur puisse être borné et qu'il serve lui-même de référence pour des comparaisons entre individus.

- *La conception mathématique : renforcement de la robustesse par rapport aux conceptions déjà existantes*

Le modèle statistique le plus simple à utiliser et à comprendre est le modèle de régression linéaire. Dans l'étude effectuée au préalable auprès des médecins généralistes quant à leur perception des scores cliniques, cet élément a été cité comme un des éléments déterminant l'acceptabilité d'un score. Le choix des

variables marqueurs (variables continues) et les hypothèses de départ effectuées correspondent tout à fait à un tel modèle. Même si ce modèle prive des variables qualitatives, il s'incorpore tout à fait dans le contexte de ce travail.

2- Perspectives

- *Construction d'une population témoin idéale :*

La population source utilisée dans ce travail comporte un certain nombre d'informations manquantes ou peu précises qui pourraient être intéressantes quant à leur influence sur le vieillissement. Même si les distributions choisies pour chaque variable ont été des distributions normales, autour d'une moyenne et selon un écart type correspondant aux valeurs normales connues pour chacune, la connaissance de ces facteurs peut recalibrer ces données autour d'une moyenne et d'un écart type différent tout en restant dans des valeurs de normalité acceptables et prendre un poids différent dans l'explication de l'âge. Par ailleurs, un travail important serait à envisager pour définir davantage les critères de sélection. Chaque critère devrait être qualifié et quantifié selon la capacité morbide des valeurs utilisées pour le caractériser.

Aussi, compte tenu des difficultés à constituer des échantillons de population idéal en pratique quotidienne de recherche, il pourra être envisagé de créer une population témoin répondant à tous les critères de sélection désirés et à tous les âges. Ceci impose une réelle connaissance de l'évolution des paramètres pris en compte au cours du temps

- *Validation du score par une étude de morbi-mortalité:*

Même si des résultats intéressants ont été obtenus grâce aux différentes approches proposées, la pertinence du modèle ne pourra être envisagée que par une étude de morbidité et de mortalité. Elle permettra d'évaluer le pouvoir probabiliste du modèle à prévoir la survenue d'un événement quel que soit le type de population et la valeur seuil acceptable au-delà de quoi un discours préventif doit être proposé. Cette étape est indispensable pour renforcer la dimension individuelle du score qui à ce stade ne peut encore répondre qu'à un échelon collectif.

L'étude des scores de Chads et de Framingham montrent à quel point cette étape est primordiale pour envisager toute la pertinence d'un score et l'importance de la population source tous marqueurs égaux par ailleurs. L'évaluation en population française peut être envisagée dans un premier temps mais est tributaire de la constitution d'une cohorte dont l'intérêt serait de proposer le spectre le plus large possible pour la variable âge.

- *Mise en test chez les médecins généralistes et en population générale:*

La création d'une application pouvant être intégrée au système d'exploitation de données des cabinets médicaux serait intéressante à double titre. D'une part elle permettrait d'envisager l'outil sous un angle pratique en le proposant en activité courante à des médecins généralistes volontaires afin d'en évaluer l'acceptabilité et l'utilité. D'autre part, elle permettrait de collecter en population réelle un grand nombre de données pour des études plus approfondies du score. Cette étape fera partie d'une prochaine étude utilisant le réseau Sentinelles de l'unité Inserm 707.

BIBLIOGRAPHIE

1. Données Insee de population France 2011 :
[http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo]
2. The European Society of General Practice/ Family Medicine/ The European definition of general practice / family medicine, WONCA EUROPE, 2002.
[www.woncaeurope.org]
3. Le temps de travail des médecins généralistes : une synthèse des données disponibles. [www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes144.pdf]
4. .Changing Profile of Health and Function from Age 70 to 85 Years.Jacobs JM, Maaravi Y, Cohen A, Bursztyn M, Ein-Mor E, Stessman J. Gerontology. 2012 Jan 26.
5. Kadam UT, Croft PR. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. Fam Pract. 2007 Oct;24(5):412-9.
6. Costa GR, Berjón MF, Mochales JA, Maleras RG, Laso AR, Vasallo MD. Epidemiological features of comorbidity and its influence on the use of health services from Health Survey Madrid . Rev Esp Salud Publica. 2009 Nov-Dec;83(6):835-46.
7. Le médecin référent. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie
[<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625158&dateTexte=&categorieLien=id>]
8. Walter A, Chew-Graham C, Harrison S.Fam Pract. Negotiating refusal in primary care consultations: a qualitative study.2012 Jan 12.
9. Meyer KC, Ershler W, Rosenthal NS, Lu XG, Peterson K, "Immune dysregulation in the aging human lung.", Am J Respir Crit Care Med. 1996 Mar;153(3):1072-9.
10. Caruso C, Candore G, Cigna D, DiLorenzo G, Sireci G, Dieli F, Salerno A., "Cytokine production pathway in the elderly.", Immunol Res. 1996;15(1):84-90.

11. Hamet P, "Genes of aging" , Metabolism, 2003 oct; 52(10 suppl 2) : 5-9
12. Stauffer D, de Oliveira PM, de Oliveira SM, Penna TJ, Martins JS "Computer simulation for biological aging and sexual reproduction", An Acad Bras Cienc 2001; Mar; 73 (1):15-32
13. Uttley M, Crawford MH. , "Efficacy of a composite biological age score to predict ten year survival among kansas and nebraska Mennonites", Hum Biol 1994 Feb, 66 (1):121-44
14. Tateishi T, Shimokata H, Kuzuya F. , "Biological age and longitudinal study of aging" Rinsho Byori 1990 May; 38 (5): 534-8
15. Ruiz-Torres A, Agudo A, Vicent D, Beier W. , "Measuring human aging using a two compartmental mathematical model and the vitality concept", Arch Gerontol Geriatr 1990 Jan Feb; 10 (1) : 69-76
16. Witten M., "A return to time, cells, systems, and aging: Gompertzian models of biological aging and some impossible roles of critical elements", Mech Ageing Dev 1985 Nov; 32 (2-3):141-77
17. Kalichman L, Livshits G, Kobylansky E. , « Association between morbidity and skeletal biomarkers of biological aging », Hum Biol, 2006 Feb ; 78(1) :77-88
18. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, Hunkin JL, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Spector TD, "The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length", Aging cell, 2006 Oct;5(5):361-5
19. Wollscheid-Lengeling E, "Time and aging-mechanism and meanings", Sci Aging knowledge Environ., 2005 Apr 13;2005 (15); pe 10
20. Danilovich N, Maysinger D, Sairam MR "Perspectives on reproduction senescence and biological aging: studies in genetically altered follitropin receptor knock out mice", Exp Gerontol. 2004 Nov-Dec; 39 (11-12);1669-78
21. Squier TC., "oxidative stress and protein aggregation during biological aging", Exp Gerontol. 2001 Sep; 36 (9):1539-50

22. Jazwinski SM, Kim S, Lai CY, Benguria A "Epigenetic stratification: the role of individual change in the biological aging process", *Exp Gerontol*. 1998 Sep; 33(6):571-80
23. Nekliudov IuA., "Biological age: the forensic medical aspects", *Sud Med Exspert* 1997 Apr-Jun; 40(2):10-3
24. Jazwinski SM., "Biological aging research today: potential, peeves and problems", *Exp Gerontol*, 2002 Oct-nov; 37(10-11):1141-6
25. Fulop T Jr., "Biogerontological research in Canada", *Exp Gerontol* 2000 May; 35(3): 271-89
26. Yu BP., "Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction", *Free Radic Biol Med* 1996; 21(5):651-68
27. Ruiz-Torres A, Agudo A, Holzenberger M, Beier W. "Objective assessment of biological aging in the humans: results", *Z Gerontol* 1989 Mar-Apr; 22(2):85-9
28. Steen B., "Biological Age: a mini review focus on heart, blood pressure and nutrition", *Lakartidningen*. 2001 Apr 18; 98 (16):1924-8
29. Sekuler R, Owsley C., "Visual manifestations of biological aging", *Exp Aging Res* 1983 Winter; 9 (4):253-5
30. Kowald A., "The mitochondrial theory of aging", *Biol Signal Recep*; 2001 May-Aug; 10 (3-4):162-75
31. Adams J, White M, Forman D "Is the rate of biological aging, as measured by age at diagnosis of cancer, socioeconomically patterned?", *J Epidemiol Community health*. 2005 Feb; 59 (2):146-51
32. Anstey KJ, Luszcz MA, Giles LC, Andrews GR. , "Demographic, health, cognitive and sensory variables as predictors of mortality in very old adults", *Psychol Aging*; 2001 Mar; 16(1): 3-11
33. Gueguen R., "Proposition of an aging indicator from general health examination in France" , *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(3): 235-239

34. J. W Hollingsworth, A. Hashizume and S. Jablon, "Correlations between tests of aging in Hiroshima subjects- an attempt to define physiological age"; Yale J. Bio. Med.; 38 (1965) 11
35. A. Damon, "Predicting age from body measurements and observation"; Aging Hum. Dev.; 3 (1972), 169.
36. B. Bell, "Significance of functional age for interdisciplinary and longitudinal research in aging."; Aging Hum. Dev.; 3 (1972) 145.
37. E. Heikkinen, A. Kiiskinen, B. Kayhty, M. Rimpela and I. Vuori, "Assessen of biological age- Methodological study in two Finnish populations"; Gerontologia; 20 (1974) 33.
38. T. Furukawa, M. Inoue, F. Kajiya, H. Inada, S. Takasugi, S. Takasugi, S. Fukui, H. Takeda and H. Abe; "Assessment of biological age by multiple regression analysis; J. Gerontol. ; 30 (1975) 422.
39. I. W Webster and A.R Logie; "A relationship between functional age and health status in female subjects"; J. gerontol.; 31 (1976) 546
40. T.L Dubina, V.A Dyundikova and E.V Zhuk; "Biological age and its estimation.II. Assessment of biological age of albino rats by multiple regression analysis", EXP. Gerontol; 18 (1983) 5.
41. V.P Voitenko and A.V Tokar; "The assessment of biological age and sex differences of human aging." Exp.Aging Res.; 9 (1983) 239.
42. Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, Rockwood K; " Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality."; J Am Geriatr Soc. 2005 Dec;53(12):2184-9
43. J. W Clark ; « The aging dimension : a factorial analysis of individual differencies with age on psychological and physiological measurements » ; J. Gerontol; 15 (1960) 183.
44. G. Hofecker, M. Skalicky, A. Kment and H. Niedermuller, "Models of the biological age of the rat. I. A factor model of age parameters." Mech. Ageing Dev. ; 14 (1980)

345.

45. Weale MR, Weale RA; "Biological age--what is it and can it be measured?"; Arch Gerontol Geriatr. 2003 Mar-Apr;36(2):103-15
46. K Knoop, L M de Groot, D Kromhout; "Mediterranean Diet, lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women: the Hale Project"; JAMA 2004 Sep 22; 292 (12): 1433-9
47. L Byberg, H Melhus, R Gedeberg; "Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort "; BMJ 2009; 338; b688
48. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K; "frailty, fitness and late life mortality in relation to chronological and biological age", BMC Geriatrics, 2002, 2:1
49. Linda P. Fried, Catherine M. Tangent et al., "Frailty in older adults: evidence for a phenotype", J of gerontology, 2001, vol 56A, N°3, M146-M156
50. Karen Bandeen roche, Quian-li Xue et al , « Phenotype of frailty : characterization in the women's health and aging studies"; Journal of gerontology, 2006, vol 61A, n°3, 262- 266
51. GA Borkan, AH Norris; "Assessment of biological age using a profile of physical parameters"; J. Geron.,; 35 (1980) 177-184
52. GA Borkan , SS Bachman, H Norris; "Comparison of visually estimated age with physiologically predicted age as indicators of rates of aging"; Soc Sci Med; 16 (1982) 197- 204
53. Nakamura E, Miyao K, Ozeki T, " Assessment of biological age by principal component analysis", Mech. Ageing Dev., 1988
54. Hochschild R. , "Improving the precision of biological age determinations . Part 1: a new approach to calculating biological age", Exp. Gerontol., 1989; 24 (4) : 289-300
55. Hochschild R. , "Improving the precision of biological age determinations . Part 2: Automatic human tests, age norms and variability", Exp. Gerontol., 1989; 24 (4) :

56. Doubal S , Klemra P, "Determination of biological age- a group of biophysical tests ", *Cas Lek Cesk*, 2000 oct 25; 139 (21): 664-7
57. Lee SJ et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295; 801. Carey EC et al. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1027.
58. Goldeberger, A.L. (2001). Heartbeats, hormones, and health : is variability the spice of life ? *Am J Respir Crit Care Med*, 163,1289-1290.)
59. Goldeberger A.L., Amaral L.A., Hausdorff J.M., Ivanov P., Peng C.K., Stanley H.E. (2002). Fractal dynamics in physiology : alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 1,2466-2472.)
60. Varadhan R, Seplaki CL, et al., » Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty”, *Mech Ageing Dev.* 2008 Nov;129(11):666-70. Epub 2008 Sep 30
61. Varadhan R , Seplaki CL, Xue QL, Bandeen-Roche K and Fried LP ,”Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty”
62. Yates FE , « Modeling "frailty": can a simple feedback model suffice?”, *Mech Ageing Dev.* 2008 Nov;129(11):671-2. Epub 2008 Oct 5.
63. Hayflick L., «Mortality and immortality at the cellular level», *Biochemistry (Mosc)*1997, 62, pp. 1180-1190
64. Hayflick L., “ How and why we age”, *Exp Gerontol.* 1998 Nov-Dec;33(7-8):639-53.
65. Hayflick , « Biological aging is no longer a problem », *Ann Ny Ac Sci*, 2007 Apr, 1100 :1-13,

66. Bize P, Criscuolo F, Metcalfe NB, Nasir L, Monaghan P, "Telomere dynamics rather than age predict life expectancy in the wild", Proc Biol Sci. 2009 May 7;276(1662):1679-83. Epub 2009 Feb 25
67. Iglesia B , Potter JF, Poulter NR, Robins MM, Skinner J. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. Heart. 2011 Mar;97(6):491-9.
68. Nanchen D, Chiolero A, Marques-Vidal PM, Cornz J, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Prescription de statines en prévention primaire : quel score de risque cardiovasculaire faut-il utiliser en Suisse ? Rev Med Suisse. 2010 Mar 10;6(239):488-90, 492-3.
69. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991 Jan;83(1):356-62.
70. D'Agostino RB et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286: 180.
71. MarrugatJ et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to Europ Mediterranean area. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 634.
72. Junod A. De la mesure des scores de risque cardiovasculaire ou de la nuisance générée par la pléthore ? Rev Med Suisse 2012;8:330-335
73. Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. (2008) *Clinical guidelines and evidence review for lipid modification : Cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London : National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. [<http://guidance.nice.org.uk/CG67>].*
74. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, et al. *Systematic review of cardiovascular disease risk assessment tools. Evidence Synthesis No. 85.*

AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov>) ; May 2011.

75. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. *Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.
76. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk : A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1209-27.
77. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention : Do they differ ? Do they make a difference ? Can we see the future ? *Circulation* 2010;122:300-10.
78. Dent TH. Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis* 2010;213:345-51.
79. Hobbs FD, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM* 2010;103:727-39.
80. McManus RJ, Mant J, Meulendijks CF, Salter RA, Pattison HM, Roalfe AK, Hobbs FD. Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study. *BMJ*. 2002 Feb 23;324(7335):459-64.
81. Bruckert E, Bonnelye G, Thomas-Delecourt F, André L, Delaage. PH. Assessment of cardiovascular risk in primary care patients in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Jun-Jul;104(6-7):381-7.
82. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-21.

83. Brindle P, McConnachie A, Upton M, Hart C, Davey-Smith G, Watt G. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract* 2005;55:838-45.
84. Tunstall-Pedoe H, Woodward M. By neglecting deprivation, cardiovascular risk scoring will exacerbate social gradients in disease. *Heart* 2006;92:307-10
85. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
86. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1-6.
87. Cardiovascular risk by Framingham and SCORE in patients 40-65 years old González C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 15;126(14):527-31.
88. Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, Molina JC, da Silva PM, Ghadanfar MM, Wilson PW. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin*. 2009 May;25(5):1171-8.
89. James PA, Cowan TM, Graham RP, Majeroni BA. *J Fam Pract*. Family physicians' attitudes about and use of clinical practice guidelines. 1997 Oct;45(4):341-7.
90. Rietbrock S et al. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus and prior 1. Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008; 156: 57.
91. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 May 31;107(6):1172-9.

92. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
93. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012 Jan;141(1):147-53.
94. Hobbs FD, Roalfe AK, Lip GY, Fletcher K, Fitzmaurice DA, Mant J Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ*. 2011 Jun 23;342:d3653. doi: 10.1136/bmj.d3653.
95. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002
96. Cacuci DG. Sensitivity theory for non linear systems. I. Nonlinear functional analysis approach. *Journal of mathematical physics*, 22:2794, 1981
97. Castaings W . Analyse de sensibilité et estimation de paramètres pour la modélisation hydrologique: potentiel et limitations des méthodes variationnelles. Thèse de l'université Joseph Fourier, Grenoble 1, 2007
98. Helton JC. Uncertainty and sensitivity analysis techniques for use in performance assessment for radioactive waste disposal. *Reliability Engineering and system safety*, 91:1175- 1209, 2006.
99. De Rocquigny E, Devictor N, Tarantola S, éditeurs. Uncertainty in industrial practice. Wiley, 2008.
100. Volkova E, Iooss B, Van Dorpe F. Global sensitivity analysis for a numerical model of radionuclide migration from the RRC « kurchatov institute » radwaste disposal site. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*, 22: 17- 31, 2008.
101. Iooss B. Revue sur l'analyse de sensibilité globale de modèles numériques. *Journal de la Société Française de Statistique*, Vol. 152 N° 1 (2011).

102. J. M. Hammersley et D. C. Handscomb. *Monte Carlo. Methods*. Fletcher and Son Ltd, 1967.
103. Hastie T et Tibshirani. *Generalized additive models*. Chapman and hall, London, 1990.
104. Tonelli MR. *Integrating evidence into clinical practice: an alternative to evidence-based approaches*. *J Eval Clin Pract*. 2006 Jun;12(3):248-56.
105. Müller-Riemenschneider F, Holmberg C, Rieckmann N, Kliems H, Rufer V, Müller-Nordhorn J, Willich S. *Barriers to routine risk-score use for healthy primary care patients: survey and qualitative study*. *Arch Intern Med* 2010, 170(8):719-24.
106. Penazola A, Melot C, Motte S. *Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism*. *Thromb Res*. 2011 Feb;127(2):81-4.
107. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. *Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age*. *PLoS One*. 2011;6: e18742.
108. Réseau Sentinelles. [<http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/>]
109. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. *Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France*. *Stat Methods Med Res* 2008. 15:413-21.
110. Home- Pubmed-NCBI. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>]
111. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res* 1975, 12(3):189–198.
112. Fagerstrom KO. *Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment*. *Addict Behav* 1978, 3:235-41.

113. Mayfield DG, McLeod G, Hall P: The cage questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974, 131:1121-3.
114. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998, 4(1):37-48.
115. Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE: A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998, 158(1):75-83.
116. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960, 23:56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
117. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
118. Charmaz K : *Constructing Grounded Theory: A practical Guide through Qualitative Analysis*. London, England: SAGE Publications Ltd; 2006.
119. D'agostino RB and al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53
120. Johns MW. : A new method for measuring day time sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5
121. Libon DJ, Swenson RA, Barnoski EJ, Sands LP: Clock drawing test an assessment tool for dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 1993 Oct; 8(5): 405-15
122. Barberger- Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF : Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Nov, 40 (11): 1129-34.
123. Podsiadlo D, Richardson S.: The timed “up and go” test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb; 39 (2):142-8

124. Stiell IG, Greenberg GH, Mc Knight RD, Nair RC, Mc Dowell I, Reardon M, Stewart JP, Maloney J: Decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. Refinement and prospective validation. *JAMA*. 1993 Mar 3;269 (9): 1127-32.
125. Junod AF. Des scores cliniques ou de l'émergence laborieuse de l'explicite dans la decision médicale. *Med Hyg*, 2001. 59(2366): p. 2099-2100.
126. Meadows KA, Rogers D, Greene T. Attitudes of health outcome questionnaires in the routine care of patients with diabetes: a survey of general practitioners and practice nurses. *Br J Gen Pract*. 1998 Sep;48(434):1555-9.
127. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care : a postal survey. *BMC Fam. Pract*. 2007;8(1):1. Doi:10.1186/1471-2296-8-1
128. Falk G, Fahey T. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2009 Aug 7;339:b2899. doi: 10.1136/bmj.b2899
129. Green TD, Flowers JH : Comparison of implicit and explicit learning processes in a probabilistic task. *Percept Mot Skills*. 2003;97(1):299-314.
130. Junod AF. La decision médicale ou la poursuite de l'explicit. Editions . Médecine et Hygiène, Genève. 2003.
131. Brehaut JC, Stiell IG, Graham ID :. Will a new clinical decision rule be widely used? The case of the Canadian C. spine rule. *Acad Emerg Med*. 2006 Apr;13(4):413-20.
132. Beattie P, Nelson R: Clinical prediction rules : what are they and what do they tell us ?. *Aust J Physiother*. 2006;52 (3):157-63.
133. MH / Medecine and hygien group/Medical platform/Clinical scores [<http://www.medhyg.ch/scoredoc>]
134. Medical authors of sharewares and freewares/Clinical scores [<http://www.masef.com/scores/scores.htm>]

135. Medical interactive application/ Formulas/ Scores. [<http://www.med-ia.ch/medcalc/formulas.html>]
136. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG : Validation updating and impact of clinical prediction rules: A review. *J Clin Epidemiol*. 2008 Nov;61(11):1085-94.
137. Clerca P, Le Bretonb J, Mousquès J, Hebbrechtd G, De Pouvourvillee G : Les enjeux du traitement médicamenteux des patients atteints de polypathologies. Question d'économie de la santé, N°156. [<http://www.irdes.fr/Publications/2010/Qes156.pdf>]
138. Lasserre A, Younès N, Blanchon T, Cantegreil-Kallen I, Passerieux C, Thomas G, Chan-Chee C, Hanslik T : Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract*, 2010 Apr: 60(573):e 156-62.
139. Lasserre A, Pelat C, Guérault V, Hanslik T, Chartier-Kastler E, Blanchon T, Ciofu C, Montefiore ED, Alvarez FP, Bloch J.: Urinary incontinence in French women : Prevalence, Risk factors and impact on quality of life. *Eur Urol*, 2009 Jul;56(1):177-83
140. National plan 2007-2010 to preserve the effectiveness of antibiotics/ French Health ministry[<http://www.sante.gouv.fr/plan-national-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques,3461.html>]
141. [<http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes144.pdf>]
142. [http://www.cetaf.fr/index_portail.php]
143. Depp CA, Jeste DV. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Jan;14(1):6-20.,
144. Peel NM, McClure RJ, Bartlett HP. Behavioral determinants of healthy aging. *Am J Prev Med*. 2005 Apr;28(3):298-304.

145. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Biologie_medicale_2007_vdef.pdf]
146. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, Mikhailidis DP, Perrea DN. "Is obesity linked to aging?" Adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Res Rev.* 2011 Dec 13
147. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism *J Orthop Surg Res.* 2011 Jun 15;6:30 .
148. Dzien A, Winner H, Theurl E, Dzien-Bischinger C, Lechleitner M. [Body Mass Index in a Large Cohort of Patients Assigned to Age Decades between <20 and ≥80 Years: Relationship with Cardiovascular Morbidity and Medication. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(7):536-41.
149. Van Lieshout MA, Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Zillikens MC, Sijbrands EJ, Deckers JW, Hofman A, Witteman JC. Measures of body composition and risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam study. *J Nutr Health Aging.* 2011 May;15(5):393-7.
150. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women.. *Int J Obes (Lond).* 2005 Aug;29(8):894-902.
151. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology.* 2011 May 3;76(18):1568-74.
152. Jackson AS, Janssen I, Sui X, Church TS, Blair SN.. Longitudinal changes in body composition associated with healthy ageing: men, aged 20-96 years. *Br J Nutr.* 2011 Aug 3:1-7.
153. Cereda E, Pedrolli C, Zagami A, Vanotti A, Piffer S, Opizzi A, Rondanelli M, Caccialanza R. Body mass index and mortality in institutionalized elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Mar;12(3):174-8.

154. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferré J, Padilla López CA. Prevalence of nutritional overweight and obesity and hypertension as well as their relationship with anthropometric indicators in a population of students in Granada and its provinces. *Nutr Hosp*. 2011 Sep-Oct;26(5):1004-10.
155. King DE, Mainous AG 3rd, Matheson EM, Everett CJ. Impact of healthy lifestyle on mortality in people with normal blood pressure, LDL cholesterol, and C-reactive protein. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Sep 30.
156. Lakatta EG, Cohen JD, Fleg JL, Frohlich ED, Gradman AH. Hypertension in the elderly: age- and disease-related complications and therapeutic implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993 Aug;7(4):643-53.
157. Lee M, Saver JL, Chang B, Chang KH, Hao Q, Ovbiagele B. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *[Neurology]*. 2011 Oct 4;77(14):1330-7.
158. Insel KC, Merkle CJ, Hsiao CP, Vidrine AN, Montgomery DW. Biomarkers for Cognitive Aging--Part I: Telomere Length, Blood Pressure and Cognition Among Individuals With Hypertension. *Biol Res Nurs*. 2012 Apr;14(2):124-32. doi: 10.1177/1099800411406433
159. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011 Aug;29(8):1469-77.
160. [http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/]
161. Freitag MH, Vasan RS. What is normal blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 May;12(3):285-92.
162. Vasan RS & al. Impact of high-blood pressure on the risk of cardiovascular disease. (2001) *N Engl J Med*, 345, 1291-7.
163. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-

- cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2237-43.
164. Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002 May;78(5):478-90.
 165. Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Jul 31.
 166. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl*. 2011 Nov;12(3):267-70.
 167. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007;115:450-508.
 168. The Emerging Risk Factors Collaboration, Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease, *JAMA*, 2009;302:1993-2000
 169. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J*, 2011;32:1769-1818
 170. Calbet JA, Rådegran G, Boushel R, Søndergaard H, Saltin B, Wagner PD. Effect of blood haemoglobin concentration on $V(O_2, \text{max})$ and cardiovascular function in lowlanders acclimatised to 5260 m. *J Physiol*. 2002 Dec 1;545(Pt 2):715-28.
 171. Goldberg S, Buhbut E, Mimouni FB, Joseph L, Picard E. Effect of Moderate Elevation above Sea Level on Blood Oxygen Saturation in Healthy Young Adults. *Respiration*. 2012 Mar 21.
 172. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841-6. Epub 2006 Jan 10.

173. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Mar;51(3 Suppl):S10-3.
174. Romagna C, Dufour L, Troisgros O, Lorgis L, Richard C, Buffet P, Soulat G, Casillas JM, Rioufol G, Touzery C, Zeller M, Laurent Y, Cottin Y. Periodontal disease: a new factor associated with the presence of multiple complex coronary lesions. *J Clin Periodontol* 2012 Jan;39(1): 38-44
175. Thomopoulos C, Tsioufis C, Soldatos N, Kasiakogias A, Stefanadis C. Periodontitis and coronary artery disease : a questioned association between periodontal and vascular plaques. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1(1):76-83
176. Romagna C, Dufour L, Troisgros O, Lorgis L, Richard C, Buffet P, Soulat G, Casillas JM, Rioufol G, Touzery C, Zeller M, Laurent Y, Cottin Y. Periodontal disease: a new factor associated with the presence of multiple complex coronary lesions. *J Clin Periodontol* 2012 Jan;39(1):38-44
177. Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2011 Nov;38(11):1007-14
178. Holmlund A, Lind L. Number of teeth is related to atherosclerotic plaque in the carotid arteries in an elderly population. *J Periodontol* 2012;83(3):287-91
179. Ostenberg T, Carlsson GE, Sundh V, Steen B. Number of teeth : a predictor of mortality in the elderly? A population study in three Nordic localities. *Acta Odontol Scand* 2007 Nov;65(6):335-40
180. Hoke M, Schillinger T, Mlekusch W, Wagner O, Minar E, Schillinger M. The impact of dental disease on mortality in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2011 Jul 28; 141
181. McCullagh MC, Frank K. Addressing adult hearing loss in primary care. *J Adv Nurs.* 2012 Jul 11. doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.06078.x

182. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging*. 2012;7:159-63. Epub 2012 Jun 15.
183. Solheim J, Kværner KJ, Falkenberg ES. Daily life consequences of hearing loss in the elderly. *Disabil Rehabil*. 2011;33(23-24):2179-85.
184. Lestienne R. On the thermodynamical and biological interpretation of the Gompertzian mortality rate distribution. *Mech Ageing Dev*. 1988 Mar;42(3):197-214.
185. Peel NM, McClure RJ, Bartlett HP. Behavioral determinants of healthy aging. *Am J Prev Med*. 2005 Apr;28(3):298-304.
186. Tate RB, Lah L, Cuddy TE. Definition of successful aging by elderly Canadian males: the Manitoba Follow-up Study. *Gerontologist*. 2003 Oct;43(5):735-44.
187. www.who.int/about/definition/fr/print.html
188. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. Brain development During Childhood and Adolescence : a Longitudinal MRI Study. *Nat Neurosci*. 1999 Oct;2(10):861-3.
189. CIRC: rapport biennal 2006- 2007, Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance from Framingham: A Statement for Healthcare Professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction.
190. Alcool dommages sociaux : abus et dépendance, Inserm ; *Alcoologie et Addictologie* 2001 ; 23 (4 Suppl.) : 1S-76S]
191. Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S, Koumoussidis A, Sofoudis C, Kalampokas T, Salakos N. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer: a retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(3):225-7
192. Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, Giordanella JP, Girard F, Guenot C, Labbe E, La Rosa E, Magnier P, Martin E, Royer B, Rubirola M, Gerbaud L. Comparison of the individual deprivation index of the

French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation. *Sante Publique*. 2006 Dec;18(4):513-22.

193. McQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, 1:281-297, 1967.
194. Forgy E. Cluster analysis of multivariate data : Efficiency vs. interpretability of classifications. *Biometrics*, page 21:768, 1965.
195. Kotz S, Nadarajah S. *Extreme value distributions, theory and applications*. Imperial College Press. 2000
196. Nelsen R. B. *An Introduction to Copulas*. Springer, New York.1999
197. Scherrer (2007,vol. 1); paragraphes 16.2.3, 8.2.6.1, 8.2.6.1, 8.2.6.2
198. Legendre &Legendre (1998) p. 178
199. Garrido M. *Modélisation des évènements rares et estimations des quantiles extrêmes, Méthode de sélection de modèles pour les queues de distribution*, Thèse de doctorat, Université Grenoble 1, 2002.
200. Beirlant J., Dierckx G. et Guillou A. *Estimation of the extreme value index and regression on generalized quantile plots*, 2002

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Fréquence d'utilisation des scores par les médecins généralistes	Page 41
Figure 1	Distribution des réponses en pourcentage selon l'utilité des scores chez les utilisateurs.....	Page 42
Tableau 2	Distribution des réponses selon le contexte d'utilisation chez les médecins utilisateurs	Page 43
Tableau 3	Description de l'âge chronologique pour chaque cluster de population chez les hommes et les femmes	Page 76
Tableau 4	Description des variables « marqueur » pour chaque cluster de population chez les hommes	Page 76
Tableau 5	Description des variables « marqueur » pour chaque cluster de population chez les femmes.....	Page 77
Tableau 6	Comparaison des coefficients de régression calculés en 2003 et 2005 chez les femmes	Page 83
Tableau 7	Comparaison des coefficients de régression calculés en 2003 et 2005 chez les hommes	Page 83
Figure 2	Représentation graphique de l'âge biologique calculé (en abscisse) en fonction de l'âge chronologique (en ordonné) sur l'échantillon 2005.....	Page 84
Tableau 8	Valeur moyenne de l'âge biologique calculée par tranche d'âge chronologique et par sexe : échantillon 2005.....	Page 85
Tableau 9	Valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique ..	Page 85
Tableau 10	Valeur moyenne des variables « marqueur » par tranche d'âge chronologique et selon le sexe chez les fumeurs.....	Page 86
Tableau 11	Valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique et selon le sexe chez les fumeurs.....	Page 86
Figure 3	Représentation graphique de l'âge biologique calculé (en abscisse) en fonction de l'âge chronologique (en ordonné) sur l'échantillon 2005 : variables normalisées.....	Page 90
Tableau 12	Indicateur de vieillissement moyen selon le sexe calculé à partir de variables normalisées : comparaison avec les variables non normalisées.....	Page 90
Figure 4	Caractéristiques de position de chaque échantillon selon le caractère normalisé ou non des variables et selon le sexe : représentation graphique en boîte à moustache	Page 91
Tableau 13	Valeur moyenne de l'indicateur de vieillissement par tranche d'âge chronologique et selon le sexe à partir de variables normalisées sur l'échantillon 2005 : comparaison avec les valeurs retrouvées sur les variables non normalisées.....	Page 91
Figure 5	Illustration des limites de la méthode des copules gaussiennes.....	Page 93
Figure 6 :	Exemple de loi exponentielle : paramètre de forme de la variable glycémie.....	Page 94
Tableau 14	Valeurs des seuils de normalité choisies pour chaque variable « marqueur ».....	Page 96
Figure 7	Distribution de l'âge biologique en fonction de l'âge chronologique pour chaque cluster (le cluster 1 étant en rouge et le cluster 2 en noir) chez les femmes.....	Page 97
Figure 8	Distribution des probabilités de représenter l'échantillon témoin : population témoin et population non témoin	Page 98
Tableau 15	Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens des populations témoin et non témoin.....	Page 99
Tableau 16	Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens des populations témoin et non témoin par tranches d'âge.....	Page 99
Tableau 17	Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens de populations avec facteurs de risque.....	Page 100
Figure 9	Distribution des probabilités de représenter l'échantillon témoin chez des populations avec facteurs de risque	Page 100
Tableau 18	Probabilité de représenter l'échantillon témoin et Indices de vieillissement moyens de populations avec facteurs de risque par tranches d'âge.....	Page 101

ANNEXES

ANNEXE 1: Scores de risque cardio- vasculaires

SCORES	Framingham version 1991	Framingham version 1998	Framingham version 2001	Framingham version 2008	PROCAM 2002
Issues prises en compte	Mort due à une maladie coronarienne Infarctus du myocarde non-fatal Angine de poitrine Insuffisance coronarienne	Mort due à une maladie coronarienne Infarctus du myocarde non-fatal Angine de poitrine Insuffisance coronarienne	Données coronariennes « dures »: Mort due à une maladie coronarienne, Infarctus du myocarde non-fatal.	Maladie coronarienne (mort coronarienne, infarctus du myocarde, insuffisance coronarienne, angine de poitrine), Maladie cérébro- vasculaire (AVC ischémique, AVC hémorragique, ischémie cérébrale transitoire), Maladie vasculaire périphérique (claudication intermittente), Insuffisance cardiaque	Mort cardiaque soudaine Infarctus du myocarde fatal et non-fatal
Données sources	Framingham Heart Study (Etats-Unis). Petite ville du Massachusetts, classe moyenne, race blanche	Framingham Heart Study (Etats-Unis). Petite ville du Massachusetts, classe moyenne, race blanche	Framingham Heart Study (Etats-Unis). Petite ville du Massachusetts, classe moyenne, race blanche	Framingham Heart Study (Etats-Unis). Petite ville du Massachusetts, classe moyenne, race blanche	Münster (Allemagne). Employés masculins de > 50 compagnies et agences publiques
Items	Sexe Age Rapport Cholestérol total / HDL- Cholestérol. TA systolique Tabagisme Diabète Hypertrophie ventriculaire G (critères ECG)	Age Cholestérol total ou LDL cholestérol HDL- cholestérol Sexe TA systolique Tabagisme Selon catégories	Sexe Age Cholestérol total ou LDL- cholestérol HDL- cholestérol TA systolique Tabagisme Selon catégories	Sexe Age TA systolique traitée ou non Cholestérol total et HDL cholestérol ou IMC (sans laboratoire) Tabagisme Diabète	Age TA systolique Histoire familiale 1er degré : infarctus myocarde avant 60 ans LDL- cholestérol HDL- cholestérol Triglycérides Tabagisme Diabète
Validation interne		SSC-ROC 0.73 (H) et 0.76 (F)	SSC-ROC = 0.79 pour les H et 0.83 pour les F (race blanche).	SSC ROC pour mal CV =0.763 pour hommes et 0.793 pour femmes (0.749 pour H et 0.785 pour F si la version sans laboratoire avec IMC est prise) Hosmer-Lemeshow χ^2 statistique : 13.48 pour hommes et 7.79 pour femmes (13.61 pour hommes et 10.24 pour femmes pour la version sans labo avec IMC)	0.829 Hosmer-Lemeshow χ^2 = 6.5
Validation externe	Allemagne : SSC-ROC 0.73 à 0.88. P/O entre 1.8 et 2.9 Ecosse SSC-ROC 0.72 P/O 0.56 à 0.78 UK SSC-ROC 0.69-0.73. P/O 1.5 à 1.6 Europe/Israël : SSC-ROC 0.66. P/O 2.3 Danemark : SSC-ROC = 0.77 France : SSC-ROC 0.74 P/O > 2	Espagne (Verifica) SSC-ROC 0.68 à 0.73 P/O 2.6 à 2.8 Suisse P/O >2, passant à 1 après recalibration.	Etude D'Agostino 2001 : SSC-ROC valeurs inférieures pour les autres ethnies, surtout pour les hommes. Hosmer-Lemeshow χ^2 = valeurs non significatives pour les hommes d'origine hispanique et japonaise. Amélioration nette après recalibration. Marrugat Espagne : P/O = >2 pour les H et les F, passant à 1.1-1.4 après recalibration.	SSC-ROC = entre 0.752 et 0.771. Rapport P/O = 1.25 pour les hommes et 1.04 pour les femmes. ASSIGN légèrement supérieur et Framingham 2008 marginalement supérieur à Framingham 1991. France après recalibration SSC-ROC 0.78 P/O graphiquement proche de 1	Recalibration pour la Suisse : score original x 0.7. Pour les F pré-ménopausées, le multiplier par 0.25. Etude PRIME : SSC 0.61 pour Irlande du Nord et 0.64 pour la France P/O = 1.78 pour Irlande du Nord et 2.76 pour la France Finlande : P/O entre 0.98 et 1.09
Liens pour le calcul du score	http://cvrisk.mvm.ed.ac.uk/calculator/framingham.htm	www.framinghamheartstudy.org/risk/coronary.html www.mdcalc.com/framingham-cardiac-risk-score	www.framinghamheartstudy.org/risk/hrdcoronary.html	www.framinghamheartstudy.org/risk/genecardio.html	http://www.agla.ch/p10-1.html?n=&l=2 www.scopri.ch/riskalgorithms.htm (avec SCORE et REYNOLDS B)

SCORES	PROCAM 2007	ASSIGN	QRISK 2	CHADS2	CHADS2 vasc
Issues prises en compte	Mort cardiaque soudaine Infarctus du myocarde fatal et non-fatal	Morts cardiovasculaires ou diagnostic hospitalier de : infarctus du myocarde, maladie coronarienne, AVC ou AIT.	Mort cardiovasculaire 1er diagnostic enregistré de maladie coronarienne (angine ou infarctus) ou de maladie cérébrovasculaire et AIT, mais non de maladie vasculaire périphérique.	Evaluation du risque d'accident embolique cérébral chez un patient en fibrillation atriale	Evaluation du risque d'accident embolique cérébral chez un patient en fibrillation atriale
Données source	Münster (Allemagne). 26'975 employés de > 50 compagnies et agences publiques.	Utilisation de 2 études de cohortes : Scottish Heart Health Study et Scottish Monica project □ Scottish Heart Extended Cohort (SHHEC).	Banque de données EMIS utilisée par 531 pratiques de médecine générale en Angleterre et pays de Galles	données MEDICARE, autrement dit, les données fournies par la « sécurité sociale » américaine prenant en charge les patients de plus de 65 ans.	registre EURO HEART SURVEY, ayant enrôlé en Europe plus de 5 000 patients passés par l'hôpital
Items	Age TA systolique Histoire familiale 1er degré : infarctus myocarde avant 60 ans LDL- cholestérol HDL-cholestérol Triglycérides Tabagisme Diabète	Sexe Age TA systolique Cholestérol total HDL Cholestérol Diabète Tabagisme (nombre cigarettes/jr) Histoire familiale 1er degré (IM ou AVC avant 60 ans) Index de précarité socioéconomique	Sexe Age TA systolique +/- traitement Rapport HDL-cho / Chol. Total IMC Tabagisme (5 catégories) Diabète Ethnie Histoire familiale 1er degré (IM ou AVC avant 60 ans) Index de précarité socioéconomique de Townsend Arthrite rhumatoïde Fibrillation auriculaire Diabète type 2 Maladie rénale chronique	âge>= 75 ans insuffisance cardiaque HTA Diabète antécédent d'AVC ou AIT	âge>= 75 ans et âge ente 65 et 74 ans insuffisance cardiaque HTA diabète antécédent d'AVC ou AIT antécédent de maladie vasculaire sexe
Validation interne	SSC-ROC = 0.82	SSS-ROC Hommes =0.727 Femmes =0.765 (versus 0.716 et 0.741 respectivement avec le score de Framingham 1991). P/O = 1.2 à 1.7	Femmes =0.817 Hommes =0.792 Score de Brier 0.086 (F) et =0.136 (H)		
Validation externe		(THIN) entre 1995 et 2006 (529'813 hommes et 542'987 femmes) : dès l'âge de 35 ans. Suivi moyen de 5 ans. SSC ROC : de 0.76 à 0.79. ASSIGN très légèrement meilleur que Framingham 1991 ou 2008. Calibration : P/O = 1.2 (versus 1.02 et 1.25 pour Framingham 1991 et 2008	Etude prospective de cohorte, à partir de 365 pratiques de Grande-Bretagne (THIN) entre 1993 et 2008 (785'733 hommes et 797'373 femmes. Age 35-74 ans. SSC ROC : QRISK2 hommes 0.773 (versus 0.771 pour Framingham modifié NICE) et 0.801 femmes (versus 0.774 pour Framingham modifié NICE) Calibration : légèrement meilleure pour QRISK2	sensibilité =0,72 spécificité =0,42	sensibilité=1, spécificité=0,06
Liens pour le calcul du score	www.assmann-stiftung.de/en/procam/procam-risk-scores/go/ www.scopri.ch/riskalgorithms.htm (avec SCORE et REYNOLDS B)	http://assign-score.com/estimate-the-risk/	http://qrisk.org/ Pas de mise à disposition de l'équation.	http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/	http://www.qxmd.com/calculate-online/cardiology/cha2ds2-vasc-stroke-risk-in-atrial-fibrillation

ANNEXE 2 : Variables prédictives utilisées dans le modèle

NOM DE LA VARIABLE	UNITE DE MESURE	CONDITIONS DE MESURES
Age	Années pleines	Age déclaré par la personne
Tension artérielle systolique	Mmhg	<p>Appareillage : tensiomètre à mercure ou à capsule anéroïde équipé d'une poche pneumatique dans un brassard et un stéthoscope</p> <p>Mesure à trois reprises en position couchée, seule la dernière mesure est retenue</p> <p>Contrôle qualité : une fois par an pour l'appareil</p> <p>Valeurs normales : entre 100 et 140 mmhg</p>
Rapport tour de taille/tour de hanche	aucune	<p>Mesure du tour de taille (au cm inférieur) au niveau du périmètre le plus petit dans un plan horizontal passant au dessus de l'ombilic/Mesure du tour de hanche (au cm inférieur) : périmètre le plus grand dans un plan horizontal passant par la saillie des fesses</p> <p>Valeurs normales : <0.95 chez les hommes et 0.80 chez les femmes</p>
Glycémie à jeun	Mmol/l	<p>Valeurs normales : <6.10 mmol/l. Entre 6.10 et 7 mmol/l : état pré diabétique et ≥ 7 mmol/l : état diabétique</p>
Cholestérolémie totale	Mmol/l	<p>Valeurs normales : ≤ 5.2 mmol/l.</p>
Triglycéridémie	Mmol/l	<p>Valeurs normales : ≤ 1.7 mmol/l. Entre 1.7 et 2.3 mmol/l : hypertriglycéridémie limite et ≥ 2.3 mmol/l : hypertriglycéridémie</p>
Perte auditive	décibels	<p>Le déficit audiométrique moyen(D)est calculé à partir de la mesure du déficit enregistré pour les fréquences conversationnelles (500, 1000, 2000 et 4000 hertz) pour chaque oreille. La valeur retenue est le minimum observé entre les deux oreilles:</p> $D = ((2*D500)+(4*D1000)+(3*D2000)+(D4000))/10$ <p>Classification des surdités : $D \leq 20$ db : audition normale $20 < D \leq 40$ db surdité légère $40 < D \leq 70$ db surdité moyenne $70 < D \leq 90$ db surdité sévère $90 < D$ surdité profonde</p>
Hémoglobulinémie	G/l	<p>Valeurs normales : 130 à 170 g/l</p>
Volume globulaire moyen	fl	<p>Valeurs normales 80 à 100 fl</p>

Description des variables sélectionnées à partir des échantillons témoins des bases RAIDE 2003 et 2005 et test sur les résidus du modèle linéaire

- Matrice de covariance entre les variables sélectionnées : échantillon 2003 et 2005

Coef. Corrélation Echantillon 2005	Age	Rth	Imc	Tas	Glycémie	Choles.	Trigly.	Hémog.	Vgm
Age	1	0,1	0,12	0,28	0,17	0,38	0,01	-0,01	0,18
Rth	0,1	1	0.38	0.17	0.30	0.05	0.20	0.57	0.0
Imc	0,12	0.38	1	0.17	0.18	0.10	0.19	0.28	-0,01
Tas	0,28	0.17	0.17	1	0.18	0.15	0.08	0.17	-0,04
Glycémie	0,17	0.30	0.18	0.18	1	0.14	0.12	0.26	0.06
Cholestérolémie	0,38	0.05	0.10	0.15	0.14	1	0.23	0.05	0.08
Triglycéridémie	0,01	0.20	0.19	0.08	0.12	0.23	1	0.19	-0,02
Hémoglobinémié	-0,01	0.57	0.28	0.17	0.26	0.05	0.19	1	0.20
Vgm	0,18	0.0	-0,01	-0,04	0.06	0.08	-0,02	0.20	1

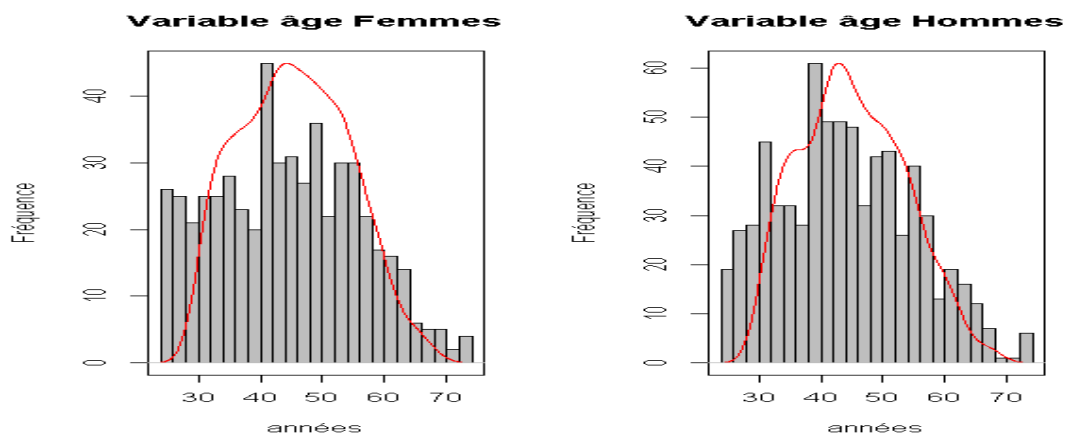
Coef. Corrélation Echantillon 2003	Age	Rth	Imc	Tas	Glycémie	Choles.	Trigly.	Hémog.	Vgm
Age	1	0.35	-0.04	0.16	0.15	0.23	0.02	-0.11	0.31
Rth	0.35	1	0.13	0.08	0.09	0.12	0.12	0.02	0.08
Imc	-0.04	0.13	1	0.10	-0.01	-0.03	0.09	0.03	-0.06
Tas	0.16	0.08	0.10	1	0.05	0.04	0.03	0.05	0.04
Glycémie	0.15	0.09	-0.01	0.05	1	0.14	0.02	-0.01	0.05
Cholestérolémie	0.23	0.12	-0.03	0.04	0.14	1	0.22	0.0	0.01
Triglycéridémie	0.02	0.12	0.09	0.03	0.02	0.22	1	0.12	-0.05
Hémoglobinémié	-0.11	0.02	0.03	0.05	-0.01	0.0	0.12	1	0.03
Vgm	0.31	0.08	-0.06	0.04	0.05	0.01	-0.05	0.03	1

- Description des variables sélectionnées

- Variables expliquée : l'âge chronologique

	Hommes		Femmes	
	2003	2005	2003	2005
N	1053	706	823	535
Moyenne	44,9	44,5	45	44,8
Médiane	45	44	45	44
Ecart-type	11,8	10,8	12	11,6
Minimum	25	25	25	25
Maximum	76	74	79	74

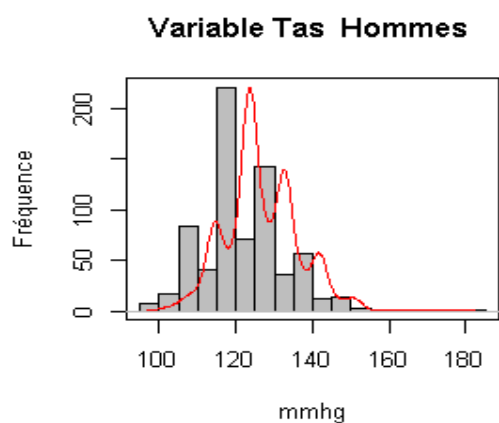
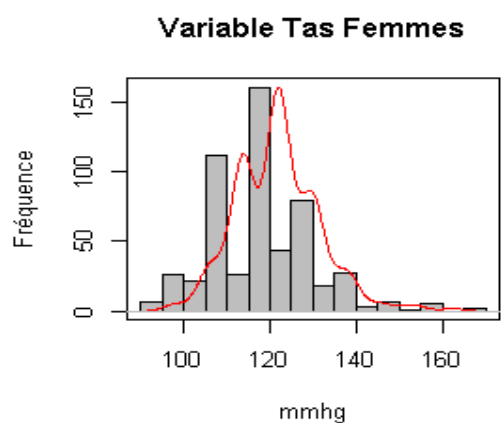
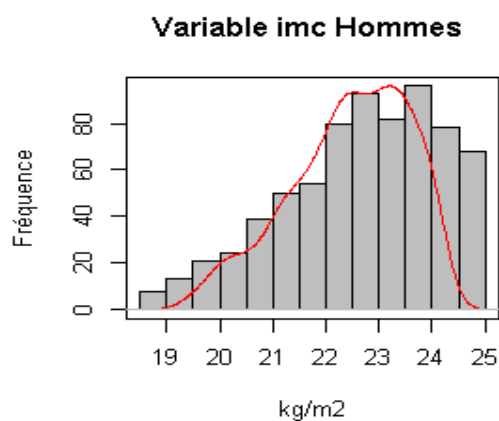
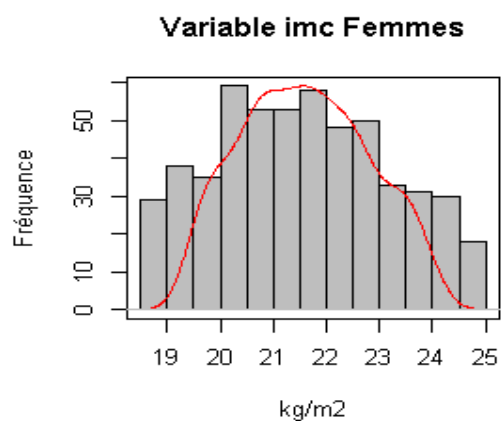
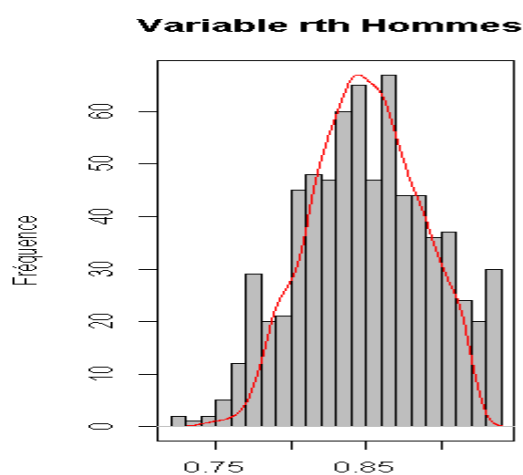
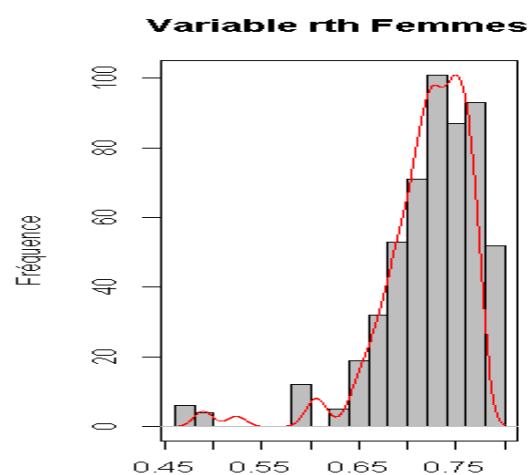
Echantillon 2005



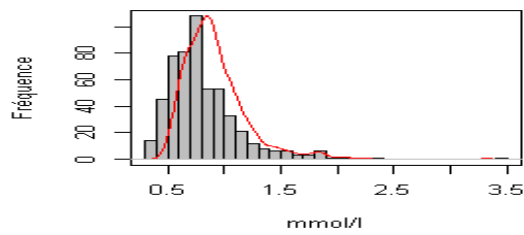
- **Variables explicatives sélectionnées :**

HOMMES	2003			2005		
	N	Moyenne	Ecart-type	N	Moyenne	Ecart-type
IMC (Kg/m2)	1053	22,9	1,39	706	22,72	1,46
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	1053	5,18	0,99	706	5,24	0,90
Glycémie (Mmol/l)	1053	5,3	0,43	706	5,17	0,46
RTH	1053	0,89	0,042	706	0,85	0,045
Vgm (fl)	1053	89,30	4,56	706	89,17	4,05
Hémoglobine (g/l)	1053	149,4	9,29	706	147,6	8,81
Tension artérielle systolique (Mmhg)	1053	128,2	13,40	706	123,6	11,02
Triglycéridémie (Mmol/l)	1053	1,11	0,64	706	0,84	0,50

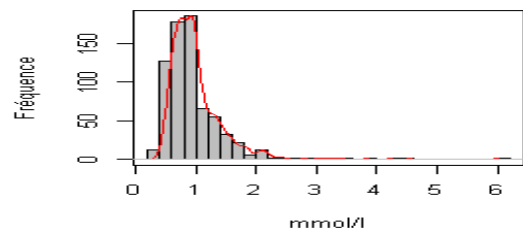
FEMMES	2003			2005		
	N	Moyenne	Ecart-type	N	Moyenne	Ecart-type
IMC (Kg/m2)	823	22	1,5	535	21,6	1,62
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	823	5,26	0,92	535	5,32	0,87
Glycémie (Mmol/l)	823	4,98	0,43	535	4,84	0,45
RTH	823	0,77	0,034	535	0,74	0,039
Vgm (fl)	823	89,26	4,47	535	89,37	4,43
Hémoglobine (g/l)	823	138,2	8,54	535	130,9	8,66
Tension artérielle systolique (Mmhg)	823	120,3	11,9	535	119,9	12,06
Triglycéridémie (Mmol/l)	823	0,85	0,42	535	0,81	0,33



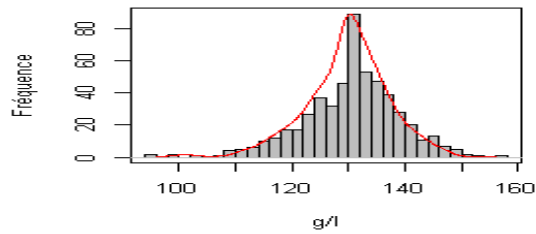
Variable Triglycéridémie Femmes



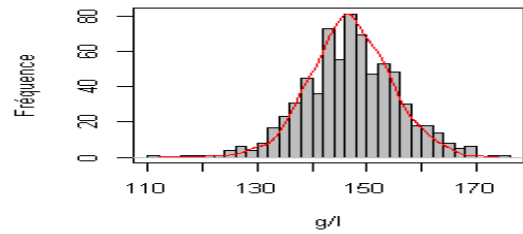
Variable Triglycéridémie Hommes



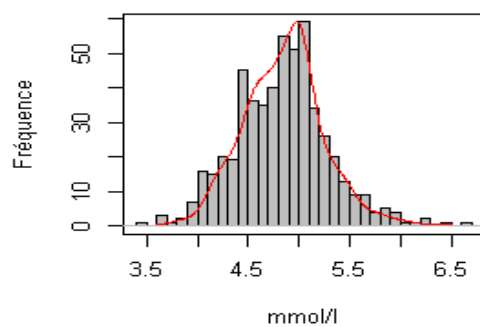
Variable Hémoglobininémie Femmes



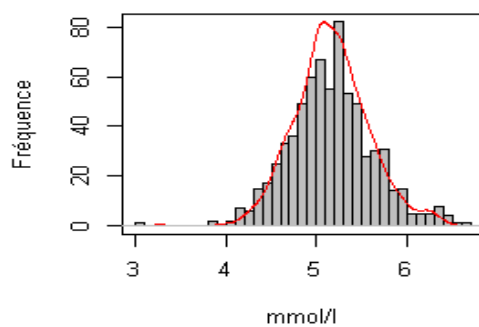
Variable Hémoglobininémie Hommes



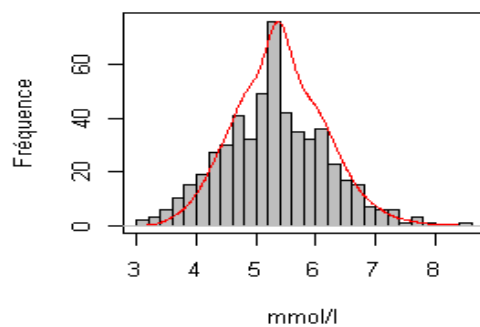
Variable Glycémie Femmes



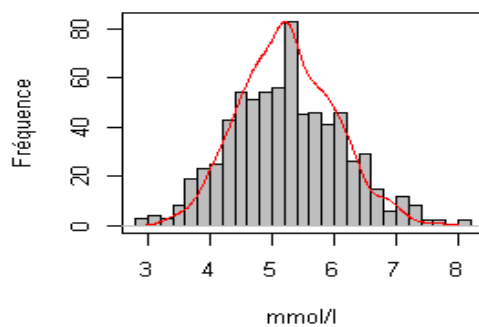
Variable Glycémie Hommes

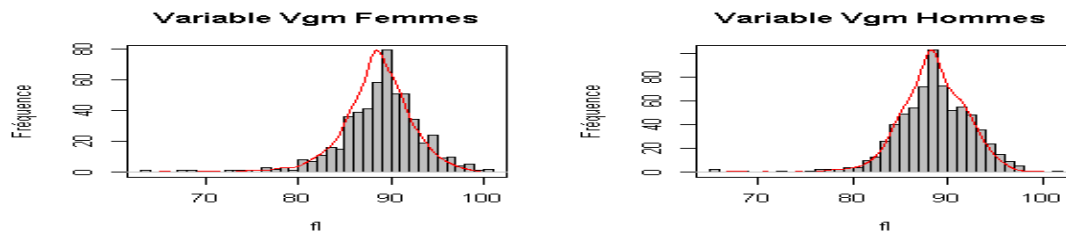


Variable Cholestérolémie Femmes



Variable Cholestérolémie Hommes

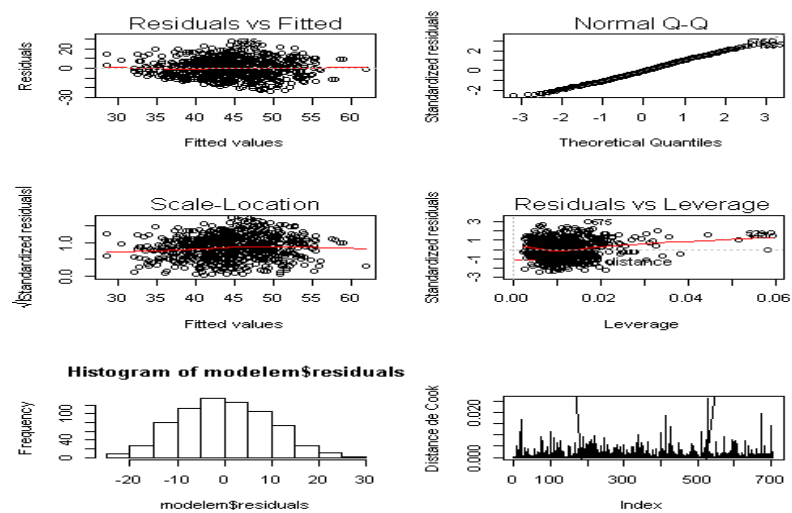




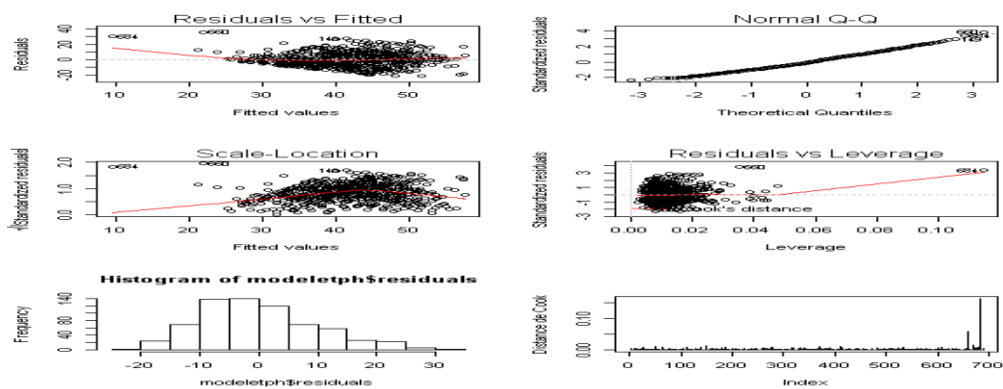
- Variance expliquée

HOMMES	R	R ²
Echantillons		
2003	0.689	0.475
2005	0.578	0.334
FEMMES	R	R ²
Echantillons		
2003	0.603	0.363
2005	0.594	0.353

- Résidus Hommes

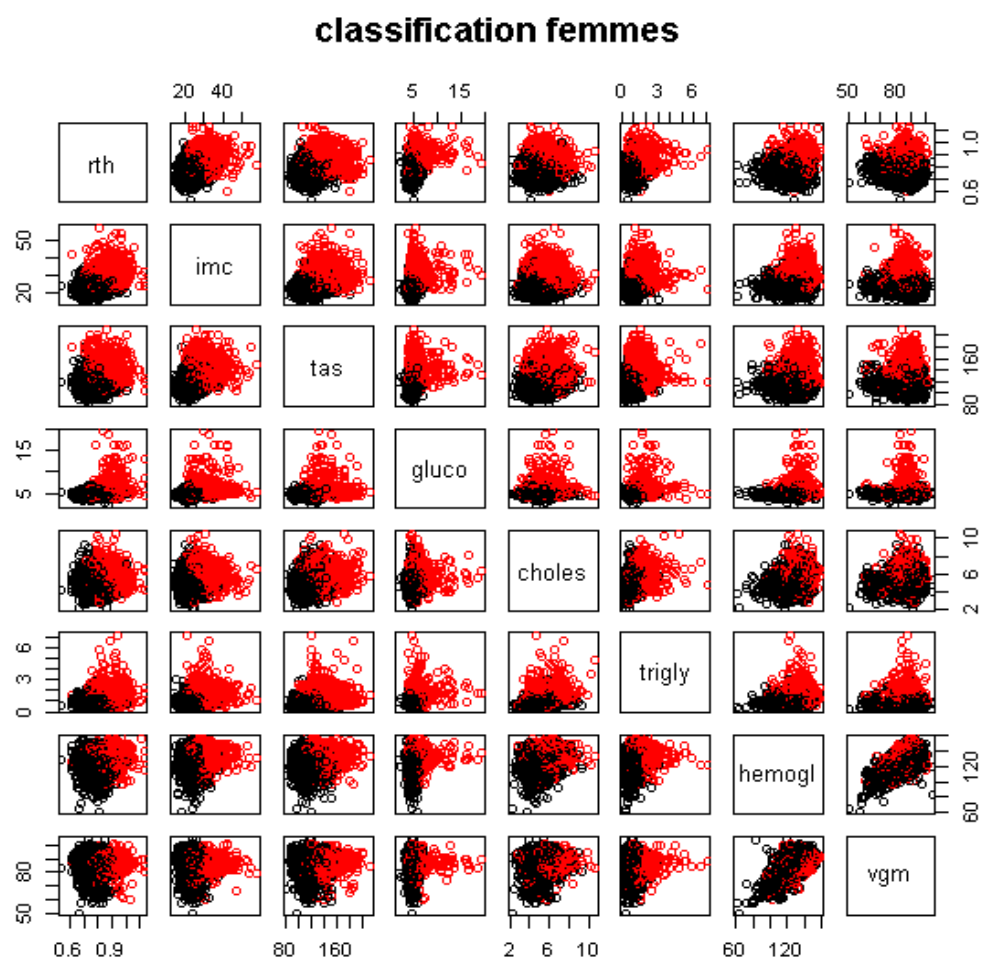


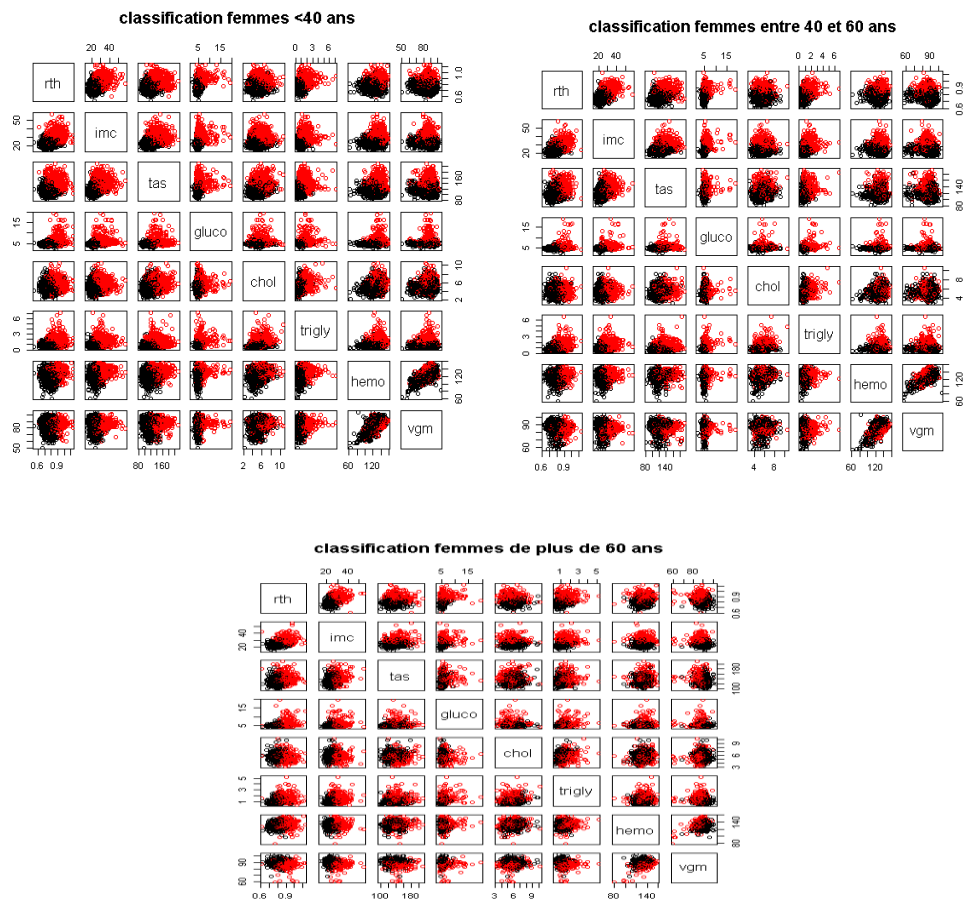
Femmes



ANNEXE 3: Sélection des variables selon la méthode des nuées dynamiques chez les femmes

- Echantillon féminin : tout âge confondu et par tranches d'âge





2005 <40 ans	Cluster 1 Femmes	Cluster 2 Femmes
N	819	337
Moyenne	30.54*	32.47*
Médiane	30	33
Ecart-type	4.32	4.38
Minimum	25	25
Maximum	39	39

* différence significative, $p < 0,05$

FEMMES N=1156	Cluster 1		Cluster 2	
	Moyenne	IC 5%	Moyenne	IC 5%
IMC (Kg/m2)	21,4*	21,2- 21,5	26,8	26,3- 27,4
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	4,55*	4,50- 4,61	5,27	5,17- 5,37
Glycémie (Mmol/l)	4,71*	4,69- 4,74	5,07	5,00- 5,14
RTH	0,747*	0,743- 0,751	0,813	0,806- 0,820
Vgm (fl)	85,93*	85,49- 86,38	87,05	86,49- 87,61
Hémoglobine (g/l)	125,1*	124,4- 125,9	131,2	130,1- 132,2
Tension artérielle systolique (MmHg)	111,7*	111- 112,3	120,9	119,6- 122,2
Triglycéridémie (Mmol/l)	0,72*	0,70- 0,74	1,17	1,10- 1,25

* différence significative, $p < 0,05$

2005	Cluster 1	Cluster 2
Entre 40 et 59 ans		
	Femmes	Femmes
N	945	444
Moyenne	48,4*	50,4*
Médiane	48,4	50,4
Ecart-type	5.60	5,44
Minimum	40	40
Maximum	59	59

* différence significative, p<0,05

FEMMES	Cluster 1		Cluster 2	
N=1399	Moyenne	IC 5%	Moyenne	IC 5%
IMC (Kg/m2)	23,2*	22,9- 23,4	31,3	30,8- 31,8
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	5,34*	5,28- 5,40	5,63	5,53- 5,72
Glycémie (Mmol/l)	4,95*	4,92- 4,98	5,77	5,62- 5,92
RTH	0,774*	0,771- 0,778	0,878	0,872- 0,883
Vgm (fl)	87,91*	87,50- 88,33	86,61	86,11- 87,12
Hémoglobine (g/l)	127.6*	126.9- 128.3	132,3	131,4- 133,2
Tension artérielle systolique (Mmhg)	119.6*	118.7- 120.4	136.4	134.7- 138
Triglycéridémie (Mmol/l)	0,85*	0,83- 0,87	1,51	1,44 1,59

* différence significative, p<0,05

2005	Cluster 1	Cluster 2
≥60 ans		
	Femmes	Femmes
N	388	309
Moyenne	65,61*	32.47*
Médiane	65	65
Ecart-type	4.35	4.38
Minimum	60	60
Maximum	75	75

* différence significative, p<0,05

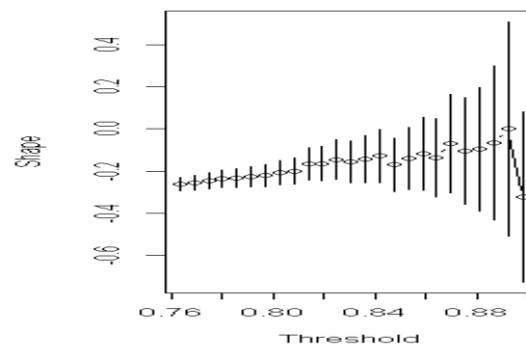
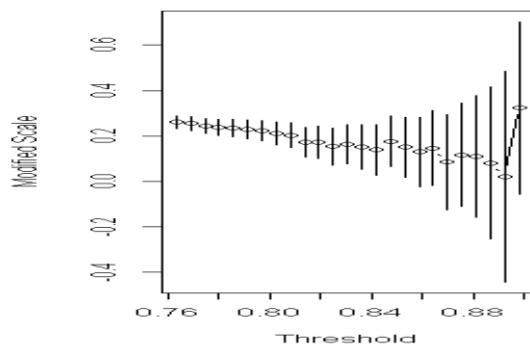
FEMMES	Cluster 1		Cluster 2	
N=697	Moyenne	IC 5%	Moyenne	IC 5%
IMC (Kg/m2)	23.8*	23.5- 24.1	30.6	30.1- 31.2
Cholestérolémie totale (Mmol/l)	5.95*	5.86- 6.05	5.69	5.57- 5.81
Glycémie (Mmol/l)	5.14*	5.09- 5.20	6.18	5.95- 6.40
RTH	0.794 *	0.788- 0.799	0.898	0.891- 0.906
Vgm (fl)	90.23*	89.82- 90.64	87,18	86,58- 87.77
Hémoglobine (g/l)	131.3*	130.4- 132.2	134.3	133- 135.5
Tension artérielle systolique (Mmhg)	131.4*	129.9- 132.9	143.4	141.3- 145.4
Triglycéridémie (Mmol/l)	1.02*	0,98- 1.06	1.52	1.45- 1.60

* différence significative, p<0,05

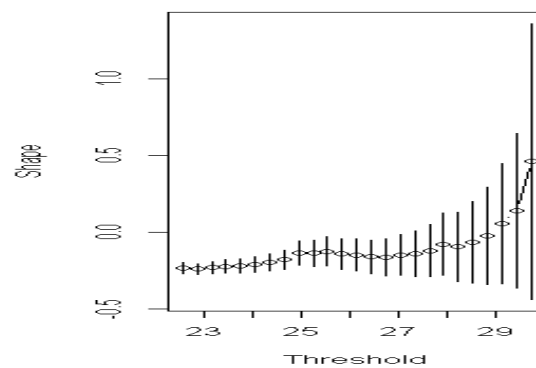
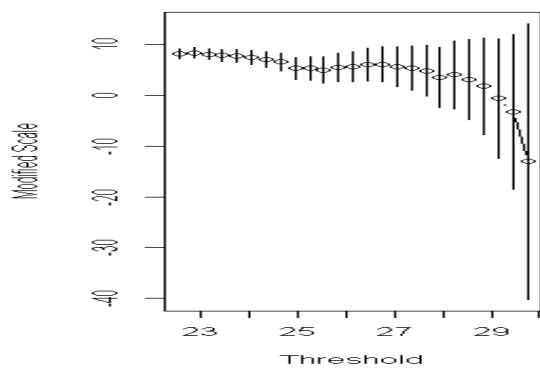
ANNEXE 4 : distribution des excès selon le paramètre de forme des valeurs de distribution correspondant au quatrième quartile .

CHEZ LES FEMMES

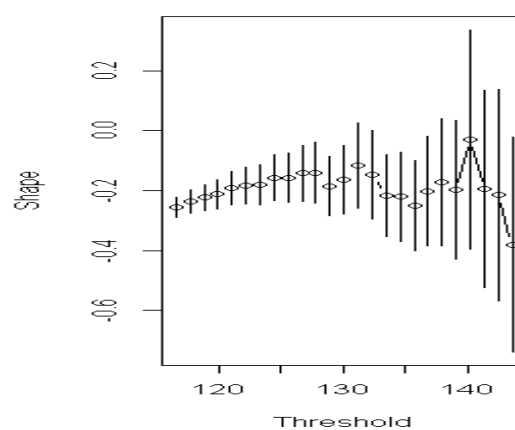
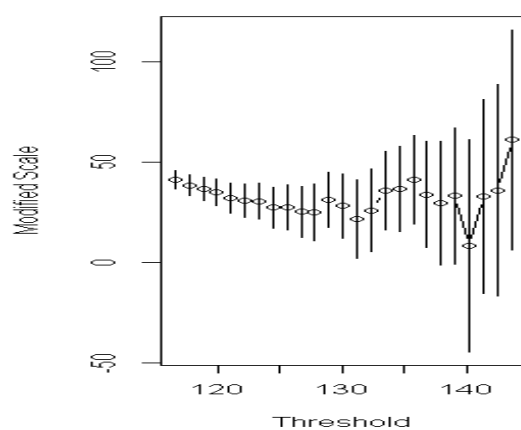
- Variable RTH



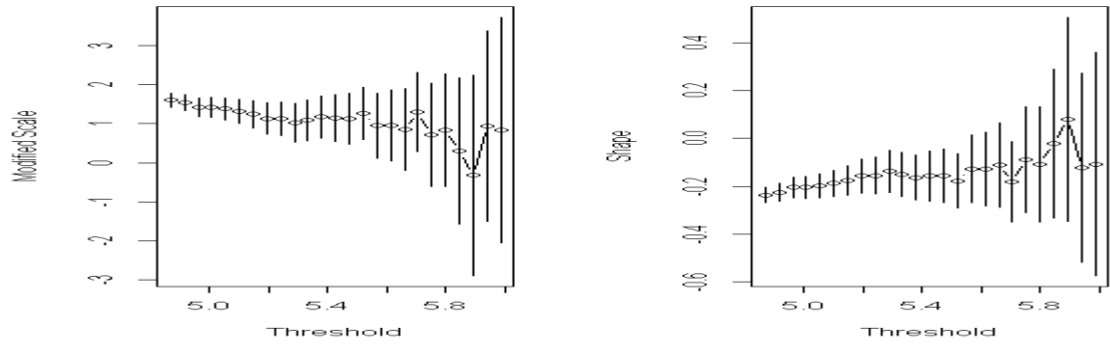
- Variable IMC



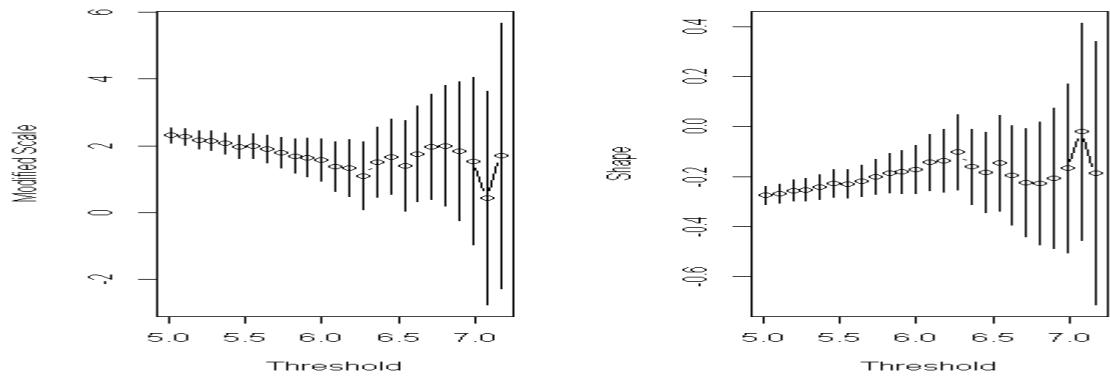
- Variable tension artérielle systolique



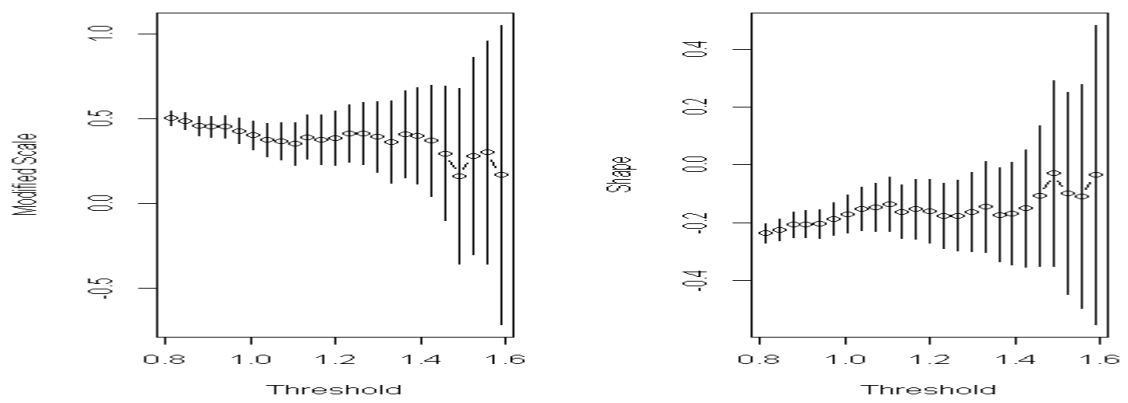
- Variable glycémie



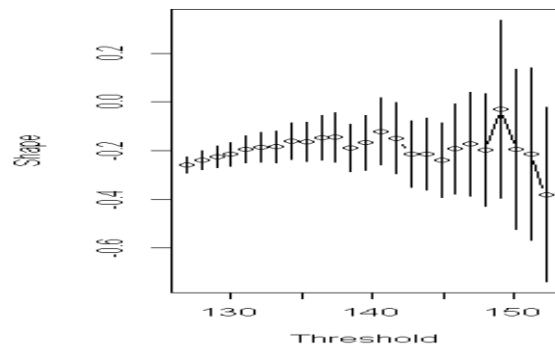
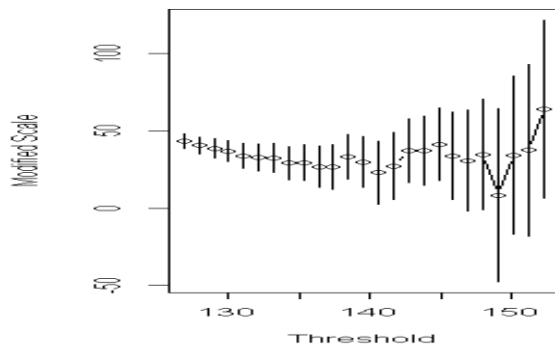
- Variable cholestérolémie



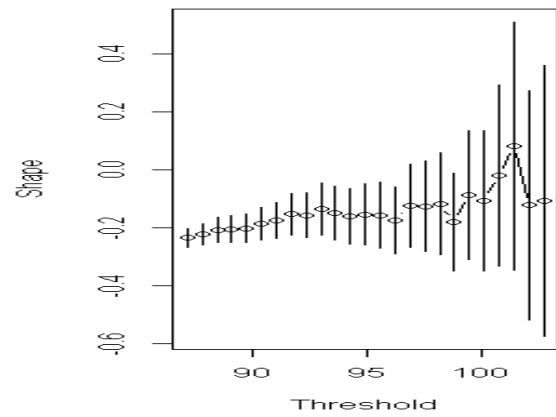
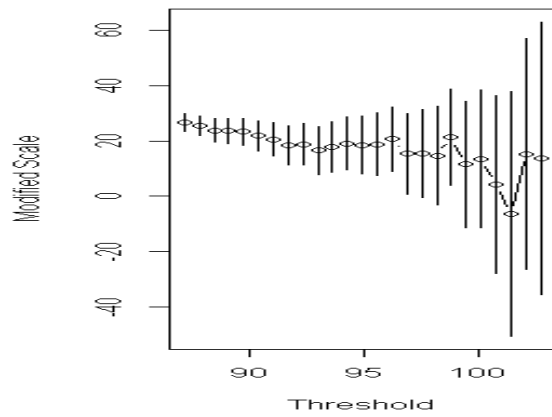
- Triglycéridémie



- Variable hémoglobininémie

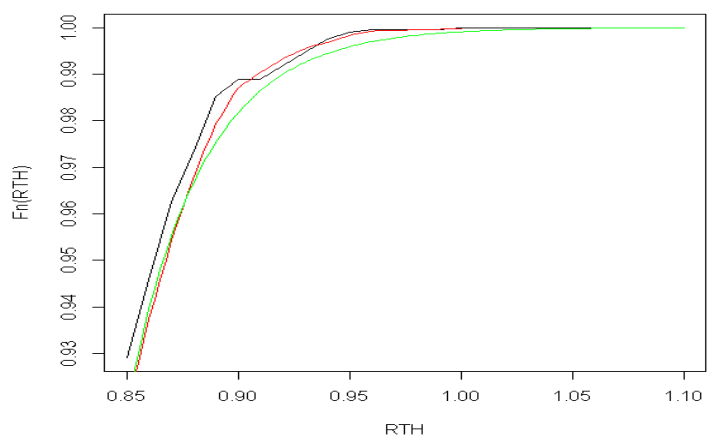


- VGM

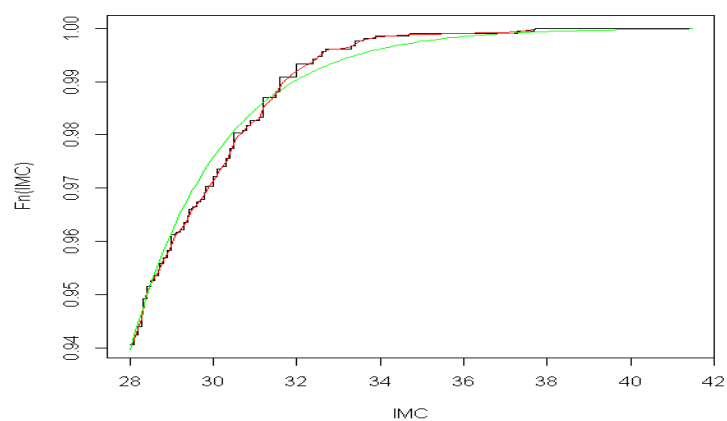


ANNEXE 5: Fonction de répartition des excès des variables : distribution normale (en rouge) et loi marginale (en vert). :
CHEZ LES FEMMES

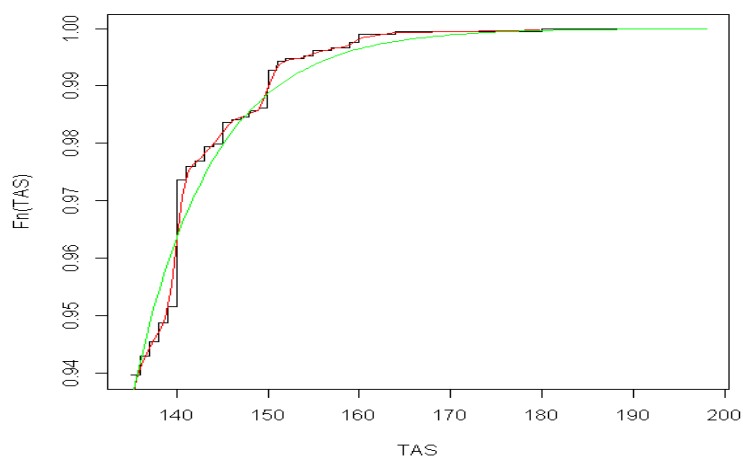
- Variable RTH



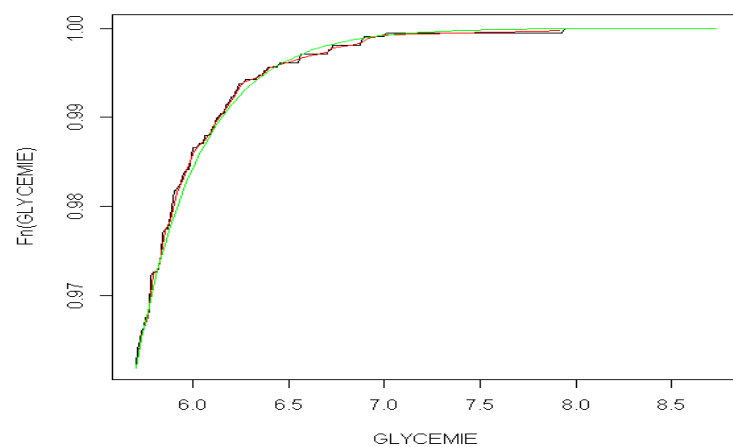
- Variable IMC



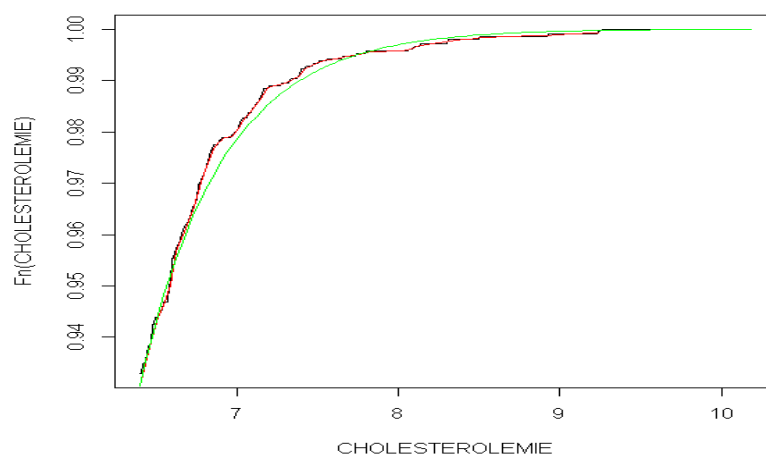
- Variable tension artérielle systolique



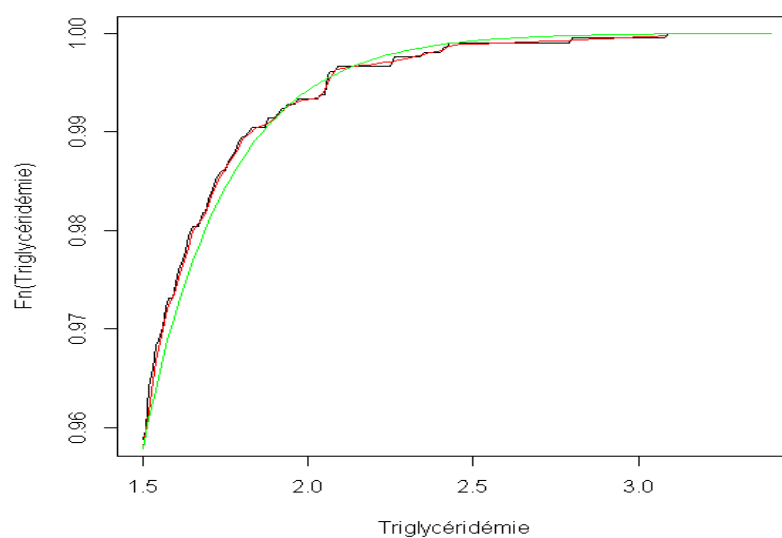
- Variable glycémie



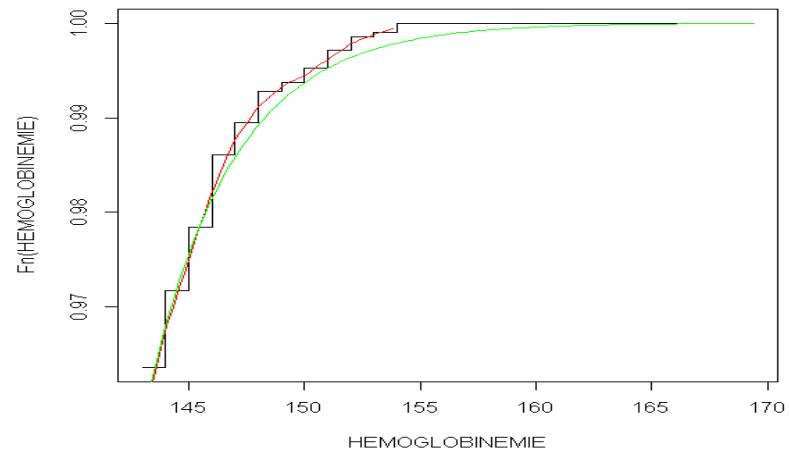
- Variable cholestérolémie



- Triglycéridémie



- Variable hémoglobinémié



- Volume globulaire moyen

